



№ 3 (60)  
 2022 р.  
 12 750 примірників  
 Передплатний індекс 37631

## Пульмонологія

## Алергологія

## Риноларингологія



Доктор медичних наук,  
 професор  
 Сергій Пухлік

**Алергія як форма  
 запалення. Чи мають  
 антигістамінні препарати  
 протизапальний ефект?**

Читайте на сторінці **8**



Міжнародні рекомендації

**Проблема хронічної  
 кропив'янки:  
 фармакологічне лікування,  
 хронічна індукована  
 кропив'янка, кропив'янка  
 в особливих ситуаціях**

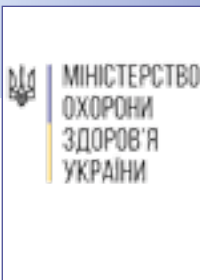
Читайте на сторінці **14**



Звіт групи експертів CHEST

**Скринінг раку легені під час  
 пандемії COVID-19**

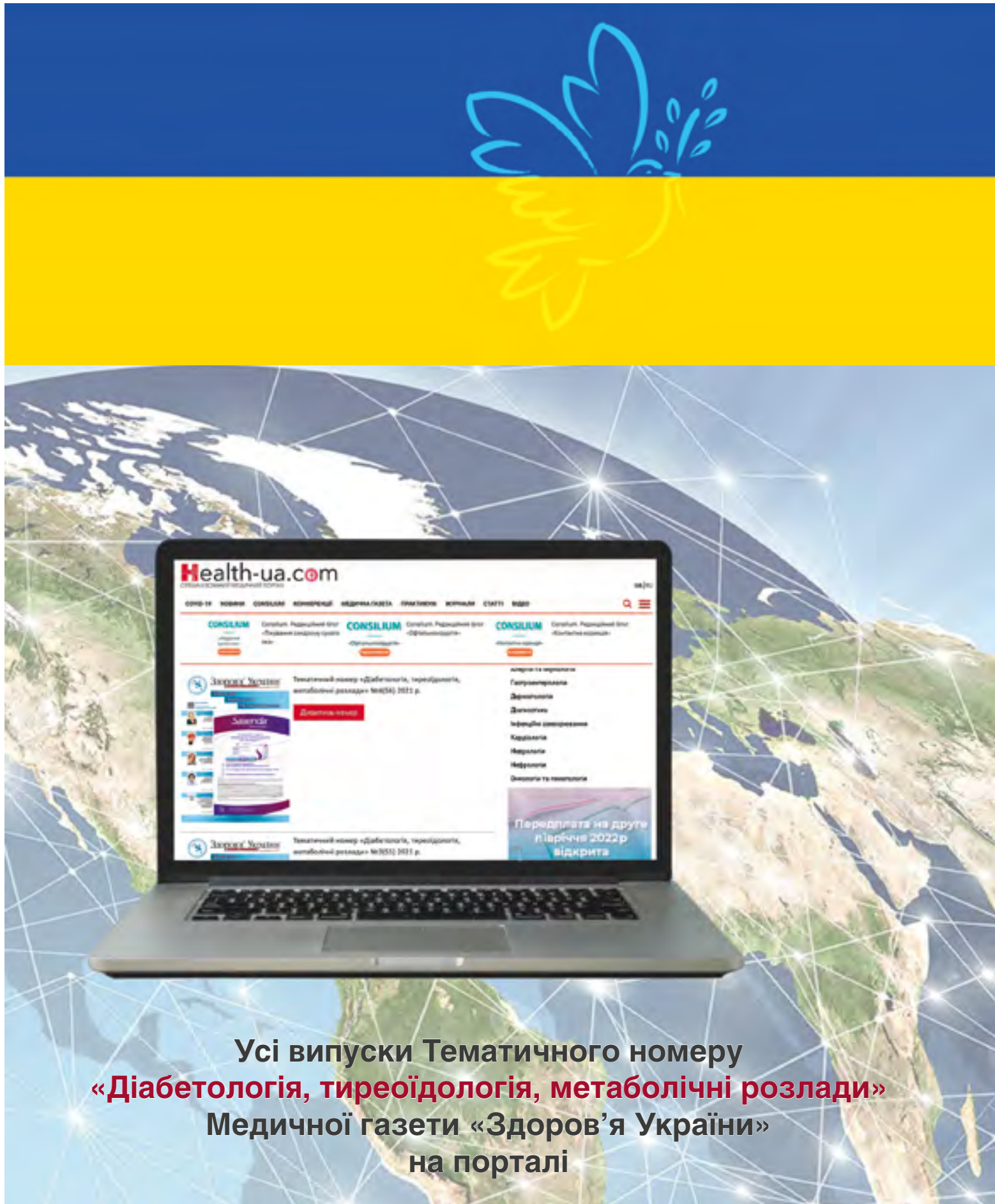
Читайте на сторінці **20**



Актуально

**COVID-19 чи туберкульоз:  
 як не сплутати**

Читайте на сторінці **17**



Усі випуски Тематичного номеру  
**«Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**  
 Медичної газети «Здоров'я України»  
 на порталі

**Health-ua.com**  
 СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



# Вплив споживання алкоголю на перебіг алергічних захворювань

**Алкоголь – це психоактивна речовина, яку широко використовують у багатьох культурах протягом століть. Надмірне вживання алкоголю є причиною високих показників захворюваності і має серйозні соціальні та економічні наслідки, щороку спричиняючи 3 млн смертей у усьому світі.**

**Ключові слова:** алкоголь, алергія, сенсibilізація, IgE, Т-хелпери, atopічний дерматит, бронхіальна астма, atopія, ген rs1229984.

Доведено, що алкоголь пов'язаний із ризиком розвитку психічних і поведінкових розладів, цирозу печінки, деяких видів раку і серцево-судинних патологій. Водночас менше відомо про його вплив на імунну систему і перебіг алергічних захворювань (АЗ). Утім алкоголь – це потужний імуномодулятор [1, 2]. У низці обсерваційних досліджень показано, що помірне і надмірне вживання алкоголю пов'язане з вищими загальними рівнями імуноглобуліну Е (IgE) у сироватці крові [3-14]. Деякі епідеміологічні дослідження виявили прямий зв'язок між уживанням алкоголю і алергічною сенсibilізацією [9, 12]. Також було встановлено, що вживання алкоголю асоційоване із ризиком розвитку цілорічного алергічного риніту (ЦАР) [15], а споживання його під час вагітності може збільшити ризик розвитку atopічного дерматиту в новонароджених [16]. Крім того, алкоголь відіграє роль тригера в реакціях гіперчутливості і може спричинювати бронхіальну астму (БА) в генетично схильних осіб [17].

## Алкоголь і загальний рівень IgE

Споживання алкоголю пов'язане з підвищенням загального рівня IgE в сироватці крові. Так, було встановлено, що в тих осіб, хто зловживає алкоголем, і в тих, хто вживає алкоголь у помірних кількостях, підвищується загальний рівень IgE в сироватці крові; після утримання від алкоголю він знижується. Крім того, збільшення загального рівня IgE в пуповинній крові спостерігали в дітей, матері яких вживали алкоголь під час вагітності [18]. Масштабне дослідження Lomholt та співавт. (n=111 408) показало, що споживання великих доз алкоголю було пов'язане з достовірним підвищенням рівня IgE, але не з підвищеним ризиком розвитку АЗ [19].

Отримані результати порівнянні з даними Vidal та співавт., які оцінювали вплив алкоголю на сироваткові рівні IgE в 460 пацієнтів [12]. За результатами шкірних прикестів (ШПТ) з поширеними аероалергенами учасники дослідження були розподілені на 2 групи: пацієнти з atopією (n=325) і пацієнти без atopії (n=135). Споживання алкоголю оцінювали за кількістю стандартних (10-грамових) одиниць випитого за тиждень алкоголю (регулярна тижнева доза). Двісті осіб (43%) повністю відмовилися від алкоголю, тоді як 260 (57%) регулярно споживали в середньому 30 г алкоголю на тиждень. Загальний сироватковий рівень IgE в усіх пацієнтів вимірювали за допомогою латексної нефелометрії. Сироваткові рівні специфічних IgE визначали за допомогою імуноферментного аналізу.

Багатофакторний аналіз показав, що регулярне споживання понад 70 г алкоголю на тиждень асоціювалося з підвищенням загального рівня IgE в сироватці крові, навіть із поправкою на вік, стать, atopію та куріння. Серед пацієнтів з алергією на кліща домашнього пилу сироваткові значення специфічних IgE проти кліща домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* були вищими в тих, хто регулярно споживав алкоголь, проти тих, хто від нього утримувався. Відповідно, було встановлено, що споживання алкоголю, навіть у помірних кількостях, пов'язане з підвищенням як загального рівня IgE, так і концентрацій специфічних IgE [12].

**Таким чином, обсерваційні дослідження за участю людей демонструють, що хронічне вживання алкоголю пов'язане зі збільшенням загального рівня IgE в сироватці крові. Причинно-наслідковий зв'язок при цьому підтверджується силою зв'язку, узгодженістю між результатами досліджень у різних групах і за різних умов, наявністю біологічного градієнта (ефект доза – відповідь) і частковим зникненням ефекту після припинення прийому алкоголю [20].**

Експериментальні дослідження, які вивчали б це питання й могли усунути потенційну упередженість, притаманну обсерваційним дослідженням, не проводять з етичних міркувань. Проте варто зазначити, що зв'язок

між уживанням алкоголю і підвищенням рівня IgE в сироватці крові було виявлено не лише в дослідженнях із цієї теми, але й у роботах, які не зосереджувалися конкретно на цьому питанні. Відповідно, немає підстав вважати, що отримані результати зумовлені упередженістю публікації.

З боку фізіології, вплив алкоголю на рівень IgE дає можливість глибше зрозуміти механізми його продукції. Щодо діагностики, споживання алкоголю потрібно брати до уваги під час визначення загального сироваткового рівня IgE. Зрештою, з клінічної точки зору, треба зазначити, що підвищення загального рівня IgE в сироватці може бути пов'язано з алергічною сенсibilізацією та АЗ [12].

## Клінічні наслідки споживання алкоголю в разі АЗ

Алкоголь залучений до патогенезу різноманітних реакцій гіперчутливості. До них належать флеш-синдром, гіперчутливість негайного типу (кропив'янка / ангіоневротичний набряк і навіть шок), а також загострення БА, харчова алергія, анафілаксія, спричинена фізичним навантаженням. Крім того, з'являється все більше доказів на користь того, що споживання алкоголю може відігравати роль стимулятора розвитку опосередкованої IgE гіперчутливості до різних алергенів [18].

**Уживання алкоголю може спровокувати алергічну сенсibilізацію. На користь цього свідчать відмінності в поширеності сенсibilізації між особами, що вживають алкоголь на постійній основі, і тими, хто повністю від нього відмовився [9, 11]. Крім того, у популяціях пацієнтів з алергією сироваткові рівні специфічних IgE до деяких алергенів, як і частота сенсibilізації, вищі в тих, хто постійно споживає алкоголь, порівняно з тими, хто утримується від його вживання [6, 12].**

Потенційними механізмами, за допомогою яких вживання алкоголю може вплинути на алергічну сенсibilізацію та загальні рівні IgE, є [1, 3, 5, 10, 21]:

- прямиий вплив алкоголю або його метаболітів на підгрупи лімфоцитів із наступним дисбалансом цитокінів Т-хелперів (Th)1/Th2;
- непрямий вплив через алкоголь-індуковане підвищення проникності слизової оболонки кишечника для ендотоксинів інших бактеріальних продуктів.

Результати двох популяційних досліджень показали, що регулярне вживання алкоголю пов'язане із сенсibilізацією до інгаляційних алергенів [9, 11]. У Копенгагенському дослідженні алергії (Copenhagen Allergy Study) типу випадок-контроль споживання алкоголю було пов'язане із загальною сенсibilізацією до алергенів, підтвердженою за допомогою ШПТ [11]. У перехресному дослідженні алергії A-Estrada споживання алкоголю було пов'язане із суттєвим підвищенням сенсibilізації до пилку [9]. В обох дослідженнях зв'язок зберігався навіть після корекції за віком, статтю і курінням [9, 11].

Подібним чином було встановлено, що позитивний зв'язок між споживанням алкоголю і алергенною сенсibilізацією до алергенів, імовірно, зростає прямопорційно до щоденно вжитої дози алкоголю [9, 11]. Додатково перехресне опитування 325 пацієнтів з atopією в алергологічній клініці в Іспанії показало, що особи, які регулярно споживають алкоголь, мають вищі рівні специфічного IgE до інгаляційного алергену кліщів домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus*) [12]. Подібна тенденція спостерігалася і щодо сироваткового рівня специфічного IgE до пилку трав (*Lolium perenne*) [12]. Перехресне опитування 38 пацієнтів з алкоголізмом, госпіталізованих до однієї лікарні у Франції, виявило високу поширеність сенсibilізації до харчових алергенів, доведено за допомогою ШПТ [20].

Для об'єктивізації результатів досліджень Skaabu та співавт. у своїй роботі використовували варіант гена rs1229984, асоційованого з вживанням алкоголю,

як інструмент для оцінки причинно-наслідкового зв'язку вживання алкоголю з АР, БА, алергічною сенсibilізацією та загальним рівнем IgE у сироватці крові. Загалом в огляд було включено 466 434 особи віком 15-82 роки із 17 популяційних досліджень, проведених у 1997-2015 роках в Європі. Дослідники застосовували обсерваційний і рандомізаційний аналіз Менделя з використанням генетичних варіантів як неупереджених маркерів впливу для оцінки причинно-наслідкових ефектів за певних припущень.

У результаті було встановлено, що вживання алкоголю, незалежно від його дози, було пов'язано з розвитком АР і БА. Зв'язок між уживанням алкоголю із АР і БА був доволі послідовним в усіх дослідженнях. Уживання алкоголю та об'єм спожитого алкоголю були позитивно, хоча статистично незначуще, пов'язані з алергічною сенсibilізацією з низькою гетерогенністю в дослідженнях. Крім того, уживання алкоголю, але не його доза, було достовірно пов'язане зі збільшенням загального рівня IgE в сироватці крові.

У проспективне когортне дослідження Bendtsen та співавт. було залучено 5870 жінок віком 20-29 років, які не мали сезонного і цілорічного АР (САР і ЦАР). Споживання алкоголю оцінювали за допомогою опитувальника. Головними кінцевими точками були дані про дебют САР і ЦАР впродовж середнього періоду спостереження 7,8 року. У результаті протягом періоду спостереження у 831 жінки розвинувся САР, а в 523 жінок – ЦАР, тобто в 14% і 9% відповідно. Уживання алкоголю було позитивно пов'язане з ризиком розвитку ЦАР. Скорегований коефіцієнт шансів (СКШ) для ЦАР становив 1,78 (95% ДІ 1,13-2,80) у жінок, які вживали понад 14 напоїв на тиждень, порівняно з жінками, які вживали менш ніж 1 напоїв на тиждень. Не було виявлено зв'язку між споживанням алкоголю і розвитком САР. Таким чином, у наведеній популяції молодих дорослих жінок споживання алкоголю було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ЦАР [23].

У ще одному дослідженні було встановлено U-подібний характер зв'язку між споживанням алкоголю й розвитком БА в дорослих, де найнижчий ризик розвитку БА спостерігали в групі помірному споживання алкоголю [24]. Є докази того, що ацетальдегід збільшує вивільнення гістаміну з опасистих клітин у дослідженнях як серед тварин, так і серед людей [10]. В японських популяціях, в яких дуже поширений генетичний варіант, що зумовлює високий рівень ацетальдегіду, прийом алкоголю супроводжується бронхоконстрикцією та припливами (алкогольна астма і східний флеш-синдром). Чи опосередковується алкоголь-індукований Th2-зсув імунної відповіді ацетальдегідом, до кінця незрозуміло.

**Зважаючи на те що Frantz та співавт. виявили, що алкоголь і, особливо, його надмірне споживання негативно впливають на функцію легень у курців, уживання алкоголю пацієнтами з БА, імовірно, негативно впливає на перебіг захворювання та супроводжується ризиками для здоров'я [25].**

Таким чином, обсерваційні і проспективні дослідження серед людської популяції показують, що хронічне вживання алкоголю може впливати на алергічну сенсibilізацію, ризик розвитку АР і перебіг БА. Критеріями, які підтверджують, що алкоголь є причиною варіацій алергічної сенсibilізації, є узгодженість між дослідженнями в різних групах і за різних умов і наявність біологічного градієнта (ефект доза – відповідь). Зважаючи на зростання поширеності АЗ, яке збігається з недавнім збільшенням споживання алкоголю в деяких країнах, це питання заслуговує на подальше вивчення в широкомасштабних дослідженнях [6]. З огляду на наведену доказову базу, все ж таки можна стверджувати, що застосування алкоголю може мати негативний вплив на перебіг АЗ, що обов'язково потрібно враховувати під час лікування і ведення пацієнтів з алергічною патологією.

Підготувала Ганна Кирпач

Список літератури – у редакції.

# Мавпяча віспа: нова пандемія?

**Мавпяча віспа (МВ) – рідкісне вірусне зоонозне захворювання, симптоми якого у людини схожі із симптомами, що спостерігали в минулому в пацієнтів із натуральною віспою (яка була повністю ліквідована у світі в 1980 р. за допомогою вакцинації), проте перебіг його набагато легший. Захворювання спричиняє вірус віспи мавп, що належить до *Orthoroxvirus*, який також включає вірус натуральної та коров'ячої віспи, родини *Poxviridae*. Вірус уражає всі вікові групи, проте серед дітей спостерігають вищу частоту тяжкого перебігу захворювання.**



Відповідно до наявних даних, перший спалах МВ да-тований 1958 р., коли випадки захворювання, схожого на віспу, зареєстрували у мавп. У людей перший випадок МВ було зафіксовано в 1970 р. в Демократичній Республіці Конго протягом періоду посилення зусиль із ліквідації натуральної віспи. Відтоді інформація про нові випадки МВ почала постійно надходити з регіонів Центральної та Західної Африки. Більшість випадків МВ зареєстрована у Демократичній Республіці Конго та Нігерії.

Історично МВ реєстрували в осіб, що проживають в ендемічних регіонах Центральної та Західної Африки, проте у травні 2022 р. випадки інфікування були зафіксовані у декількох неендемічних країнах Європи. Станом на вересень 2022 р. про підтверджені випадки повідомило понад 10 країн, у тому числі Іспанія, Португалія, Німеччина, Бельгія, Франція, Нідерланди, Італія та Швеція. Це свідчить про те, що рідкісний вірус шириться Європою.

## МВ у дітей і підлітків

Наразі відомо, що інфікування МВ відбувається в результаті прямого контакту з кров'ю, біологічними рідинами, ураженою шкірою або слизовими оболонками інфікованих людей та тварин, а також через заражені вірусом предмети – постільну білизну та одяг. МВ також може передаватися плоду під час вагітності або новонародженому при тісному контакті під час і після народження.

Хоча дані щодо МВ у дітей обмежені, є підтвердження, що про інфікування вірусом *Clade I* і *Monkeypox* дітей віком до 8 років зумовлює тяжкий перебіг захворювання. Крім того, будь-яка людина з ослабленим імунітетом або певними захворюваннями шкіри, наприклад екземою, має підвищений ризик інфікування МВ.

У 2022 р. зафіксовано спалах МВ, спричинений вірусом *Clade IIb*, інфікування яким зазвичай супроводжується менш тяжким перебігом порівняно з інфікуванням вірусом *Clade I*. Дані щодо перебігу *Clade II* у дітей відсутні, проте відомо, що інфекція не асоціюється з розвитком ускладнень, таких як енцефаліт, пневмонія, сепсис, абсцес, обструкція дихальних шляхів, кератит тощо.

## Клінічна картина

Подібно до інфекції в дорослих осіб, ключовою ознакою МВ у дітей і підлітків є висип, який прогресує від макулопапулезних уражень до везикул, пустул і, нарешті, струпів. До початку епідемії МВ у 2022 р. лихоманку й лімфаденопатію вважали ключовими ознаками МВ, однак теперішній спалах продемонстрував, що ці симптоми наявні не в усіх хворих. Іншими симптомами зазвичай є втомлюваність та головний біль. Утруднене ковтання і кашель можуть розвиватися при ураженні ротоглотки. Ураження очей, набряк повік або утворення кірочок на повіках можуть виникнути, коли є ураження поблизу ока або безпосередньо в оці, що може розвиватися тоді, коли пацієнт торкається цих місць після дотику до ураженої ділянки шкіри.

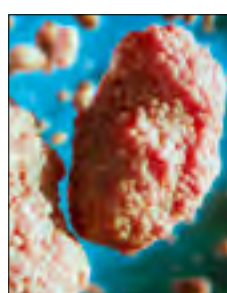
Часто висип при МВ можна сплутати з іншими захворюваннями, які супроводжуються висипом та характерні для дитячого віку, зокрема з вітряною віспою, контагіозним молоском, герпесом, сифілісом (у тому числі вродженим), кором, алергічними висипаннями на шкірі тощо. Тому для визначення етіології захворювання та проведення диференційної діагностики діти і підлітки з ознаками/симптомами МВ мають бути обстежені, особливо ті, що відповідають епідемічним критеріям МВ. За підозри на МВ хворого слід перевіряти на наявність контакту з людьми/тваринами з підтвердженим діагнозом МВ або наявністю схожих симптомів (висипу). Усі випадки ймовірного інфікування МВ мають бути негайно оцінені лікарем, і, за показаннями, може розглядатися подальша терапія.

## Показання до лікування

Відповідно до сучасних рекомендацій, хворі на МВ потребують ретельного моніторингу загального стану протягом усього періоду хвороби. У педіатричних пацієнтів особливу увагу треба приділяти тому, щоб уражені ділянки були закриті, не дозволяти дітям їх розчісувати, торкатися очей, оскільки це може призвести до аутоінфекції та тяжчого перебігу захворювання, розвитку ускладнень.

Хоча більшість випадків МВ у дітей/підлітків не потребують лікування, терапію потрібно розглянути для таких груп пацієнтів:

- дітей/підлітків із хронічною патологією (геморагічною хворобою, конфлюентними ураженнями, енцефалітом, обструкцією дихальних шляхів через лімфаденопатію та іншими станами, що потребують госпіталізації);
- дітей/підлітків з ускладненнями МВ (пневмонією, сепсисом, ураженням очей, абсцесом тощо);
- дітей/підлітків із групи ризику тяжкого перебігу МВ, зокрема:
  - дітей віком <8 років;
  - дітей/підлітків з імунodefіцитом;
  - дітей/підлітків з atopічним дерматитом в анамнезі або іншим активним екзофоліативним захворюванням шкіри (екземою, опіками, імпетиго, оперізувальним герпесом, простим герпесом, тяжким акне, тяжким пелюшковим дерматитом, псоріазом, хворобою Дар'є тощо);
  - дітей/підлітків з аномальними інфекціями, такими як інфекції очей, обличчя або статевих органів.



## Рекомендована терапія

Відповідно до протоколів дослідження, препаратом вибору для лікування інфекції, спричинених вірусом МВ, у тому числі для лікування дітей/підлітків із тяжким перебігом МВ або з групи підвищеного ризику, є тековірімат. Перед початком лікування цим препаратом важливо враховувати індивідуальні ризики та переваги такої терапії.

Докази ефективності тековірімату для лікування МВ отримані з досліджень на тваринах і свідчать, що застосування препарату асоційоване зі зниженням смертності внаслідок МВ та зменшенням тривалості захворювання. До початку епідемії МВ у 2022 р. препарат тековірімат застосовувався у 28-місячної дівчинки та не спричинив розвиток побічних ефектів. Проте наразі дані клінічних досліджень стосовно ефективності і безпеки препарату в педіатричній популяції відсутні.

Дослідження на тваринах продемонстрували, що застосування тековірімату в дуже високих дозах асоційоване з нефротоксичністю. Діюча речовина гідроксипропіл-β-циклодекстрин може спричинювати ураження нирок у дітей <2 років через незрілість їх нирок, тому під час терапії тековіріматом рекомендовано проводити ретельний моніторинг функції нирок, принаймні щотижня під час лікування дітей/підлітків із МВ, особливо дітей віком <2 років.

Інші варіанти лікування можуть бути розглянуті як додаткова терапія до тековірімату або як альтернатива в разі неефективності 1-ї лінії, розвитку ускладнень або побічних реакцій.

Імуноглобулін до вірусу вісповакцини (VIG – *Vaccinia immune globulin*) може бути рекомендований у тяжких випадках, хоча дані щодо його ефективності відсутні.

## Постконтактна профілактика

Дані щодо постконтактної профілактики МВ у дітей обмежені, і наразі відсутні ліцензовані вакцини чи інші методи профілактики МВ у дітей/підлітків. Доцільність постконтактної профілактики має визначитися індивідуально для кожного пацієнта. Профілактичні терапевтичні стратегії передбачають вакцинацію, введення імуноглобуліну та прийом противірусних препаратів.

Стаття друкується в скороченні.

Підготувала **Анна Хиць**

Повну версію статті можна знайти за посиланням <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc060792>

Фото з інтернету

## З М І С Т

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Вплив споживання алкоголю на перебіг алергічних захворювань**

Алкоголь – це психоактивна речовина, яку широко використовують у багатьох культурах протягом століть. Надмірне вживання алкоголю є причиною високих показників захворюваності і має серйозні соціальні та економічні наслідки, щороку спричиняючи 3 млн смертей в усьому світі. .... 3

**Алергія як форма запалення****Чи мають антигістамінні препарати протизапальний ефект?**

Механізм запалення є спільним і для людини, і для тварин (зокрема нижчих) незалежно від локалізації, виду подразника та індивідуальних особливостей організму.

С.М. Пухлік ..... 8-9

**Проблема менеджменту пацієнтів із харчовою анафілаксією:****система оцінки тяжкості симптомів**

Харчова анафілаксія (ХА) – найпоширеніший тип алергічної реакції в дітей, що призводить до смерті. При ХА лікарі рідко вводять адреналін, тому ризик загибелі дитини є високим. Оскільки клінічний перебіг ХА непередбачуваний, сучасні настанови рекомендують у таких випадках негайне введення адреналіну. .... 12-13

**Проблема хронічної кропив'янки****Частина 2: фармакологічне лікування, хронічна індукована кропив'янка, кропив'янка в особливих ситуаціях**

Нещодавні дослідження розширили знання про імунологічні механізми хронічної спонтанної кропив'янки і ангіоневротичного набряку та відкрили можливості для розробки нових методів лікування, спрямованих на конкретні молекулярні мішені захворювання. .... 14-16

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Скринінг раку легені під час пандемії COVID-19****Звіт групи експертів CHEST**

У деяких частинах світу пандемія хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), випробувала системи охорони здоров'я близько до межі витривалості. Дві пов'язані клінічні ситуації, які привертають увагу до цих питань, – це скринінг раку легені й оцінка та лікування випадково виявлених вузликів у легенях. .... 20-21

## ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Віруліцидна ефективність льодяників із фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду та бензидаміну гідрохлориду проти вірусу грипу А**

На тлі епідемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 актуальними стали пошуки ефективних методів лікування та запобігання інфекції. Препаратами, що привернули до себе увагу, стали пероральні антисептики. До таких антисептиків належить цетилпіридинію хлорид (ЦПХ). За результатами клінічних досліджень, ополіскувачі для ротової порожнини, що містять ЦПХ, здатні знижувати вірусне навантаження SARS-CoV-2, що вказує на потенційні можливості цієї активної речовини в боротьбі з COVID-2019.

Андрій Штаер, Тіна Мікулетич, Тіша Церар Кішек, Тіна Триглав ..... 10-11

**Ефективність повідон-йоду щодо зменшення назальної контамінації метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus***

Рандомізоване відкрите плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що одноразове застосування 10% повідон-йоду здатне значно знижувати вміст метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* у порожнині носа через 1 і 6 год після застосування. .... 19

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Мавпяча віспа: нова пандемія?**

Мавпяча віспа – рідкісне вірусне зоонозне захворювання, симптоми якого у людини схожі із симптомами, що спостерігали в минулому в пацієнтів із натуральною віспою, проте перебіг його набагато легший. Захворювання спричиняє вірус віспи мавп, що належить до *Orthopoxvirus*, який також включає вірус натуральної та коров'ячої віспи, родини *Poxviridae*. .... 4

**COVID-19 чи туберкульоз: як не сплутати**

Коронавірусна хвороба COVID-19 і туберкульоз мають схожі симптоми. Обидва захворювання можуть мати тяжкі наслідки для життя та здоров'я людини, тому варто знати, як їх відрізнити та коли звертатись по медичну допомогу. .... 17

Новини МОЗ ..... 22

## Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

**Оформити передплату на наші видання Ви можете**

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

**«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

**ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»**

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)**

**ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000**

**АТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»**

Передплатний індекс – **89326**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**

Передплатний індекс – **37634**  
Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Педіатрія»**

Передплатний індекс – **37638**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**

Передплатний індекс – **37632**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**

Передплатний індекс – **37639**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»**

Передплатний індекс – **37633**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»**

Передплатний індекс – **37631**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»**

Передплатний індекс – **49561**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»**

Передплатний індекс – **86683**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн



**НАША АДРЕСА:**

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# ЦЕТРИН® ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ\*

З ЦЕТРИН® Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії<sup>3</sup>



- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів<sup>1,2</sup>
- Практично відсутній ризик накопичення цетиризину в клітинах органів<sup>1,2</sup>
- Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій<sup>4</sup>



1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). <https://www.karger.com/Article/FullText/351843>, дата звернення: 11.08.2022. 2. J-P. Thiemet. Переваги H1-блокаторів з низьким об'ємом розподілення. [http://kial.com.ua/uploads/Files/2014/4%20\(73\)/86076599.pdf](http://kial.com.ua/uploads/Files/2014/4%20(73)/86076599.pdf), дата звернення: 11.08.2022. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антипірином, псевдофедриним, кетоназолом, еритромицином, азитромицином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 11.08.2022.

\* Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічна імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску: таблетки вкриті оболонкою по 10мг №20 (2x10), №30 (3x10) в блістерах. РС № ІА/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії – необмежений. Виробник «Др. Редді» С.Л. «Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді» С.Л. «Лімітед», м. Київ, Столицьке шосе, 103, оф. 11-А. Тел: +380444923173. Відпускається без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалах, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. На фото зображено дитину старше 6 років. CET-12-10-2022-6.2-OTC.

# Анкета читача



**Здоров'я України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна заповнити тут:



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»**  
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера  
«Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Прізвище, ім'я, по батькові.....  
.....  
.....  
Спеціальність, місце роботи.....  
.....  
Індекс.....  
місто.....  
село.....  
район..... область.....  
вулиця..... будинок.....  
корпус..... квартира.....  
Телефон контактний:.....  
E-mail:.....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

## Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.  
1. ....  
2. ....  
3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах? .....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

### Медична газета «Здоров'я України».

#### Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

##### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»  
**Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
**В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
**С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»**

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37631

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Контакти:  
Редакція..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)  
Відділ маркетингу..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)  
Відділ передплати та розповсюдження..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
Підписано до друку: грудень 2022 р.  
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.  
Замовлення № 0394  
Загальний наклад **12 750** прим.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

# Алергія як форма запалення

## Чи мають антигістамінні препарати протизапальний ефект?

**Згадаймо, що таке запалення. Це комплексний місцевий і загальний захисно-приспосувальний процес, що виникає у відповідь на пошкодження або дію патогенного подразника та проявляється в реакціях, спрямованих на усунення продуктів, а якщо можливо, то й агентів, і забезпечує максимальне відновлення в зоні ушкодження. Механізм запалення є спільним і для людини, і для тварин (зокрема нижчих), незалежно від локалізації, виду подразника та індивідуальних особливостей організму [1].**

**Ключові слова:** алергія, протизапальний ефект, антигістамінні препарати, простагландини, левоцетиризин.

Патогенні подразники (пошкоджувальні фактори) за своєю природою можуть бути:

- **Фізичними** (травма, обмороження, опік).
- **Хімічними** – луки, кислоти, подразнювальні і токсичні речовини.
- **Біологічними** – збудники інфекційних захворювань: паразити, бактерії, віруси. До біологічних пошкоджувальних факторів належать також імунні комплекси, які складаються з антигена, антитіла і комплементу і спричинюють імунне запалення (алергія, аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, системний васкуліт).

Треба зазначити, що будь-яка алергічна реакція призводить до пошкодження тканин. За певних умов відбувається сенсibiliзація організму пацієнта, що супроводжується виробленням імуноглобуліну Е та прикріпленням його на внутрішній поверхні кровоносних судин майбутніх органів-мішеней, що ушкоджуються під час алергічних реакцій негайного типу внаслідок виходу медіаторів запалення. Таким чином, алергія – це одна з форм переважно хронічного запалення, можливо, найпоширеніша. Чому ж тоді в лікуванні алергії не застосовують нестероїдні протизапальні засоби, які поряд із гормонами рекомендовані при всіх інших формах запалення? Можливо, протиалергічні засоби, передусім антигістамінні препарати (АГП), мають як протиалергічні, так і протизапальні властивості? Давайте розбиратися.

### Формування алергічного запалення

Алергічний риніт (АР) характеризується запальною інфільтрацією слизової оболонки порожнини носа різними клітинами. У разі постійного впливу алергенів запалення персистує упродовж усього року, у разі сезонного – має інтермітуючий характер, поступово згасаючи з припиненням дії алергену.

Доведено, що навіть за відсутності симптомів у пацієнтів із персистуючим АР зберігається запалення слизової оболонки порожнини носа – мінімальне персистуюче запалення (рис.). Симптоми персистуючого АР є результатом складної взаємодії тригерних факторів і запальної реакції, що триває. У процесі алергічного запалення формується підвищена неспецифічна реактивність слизової оболонки носа [2]. Алергени, потрапляючи в порожнину носа, частково осідають на війчастому епітелії. Надалі в слизовій оболонці носа утворюються патологічні комплекси «антиген–антитіло», і таким чином розвивається сенсibiliзація.

У разі повторного потрапляння алергенів вже на сенсibiliзовану слизову оболонку запускається алергічна реакція типу I згідно з класифікацією R.R.A. Coombs і P.G.H. Gell (1963). Патогенетично АР є наслідком порушення балансу Т-лімфоцитів Th1/Th2 з переважанням Th2-відповіді, що розвивається після дії алергену [3, 4].

Алергічне запалення при АР являє собою каскад процесів, що виникають за участю великої кількості імунних клітин і медіаторів. Основною клітиною ранньої стадії запалення є макрофаг. Цитокіни, які послідовно продукуються макрофагами, разом з еозинофілами відповідальні за розвиток хронічного алергічного запалення [4]. Клітинна відповідь полягає в хемотаксисі клітин, секретії цитокінів, активації та диференціації еозинофілів, епітеліальних клітин, зміні складу лімфоцитів, зменшенні популяції CD<sub>4</sub>-клітин. Надалі відбувається вивільнення активованими клітинами медіаторів запалення, переважно гістаміну і лейкотрієнів, і складна передача сигналів за допомогою месенджерів іншим клітинам для їх активації.

### Медіатори алергічного запалення

- **Гістамін** є біологічно активною речовиною, що синтезується з гістидину шляхом його декарбоксилювання в апараті Гольджі. Гістамін міститься в більшості тканин організму (у гранулах опасистих клітин, базофілів, гістамінергічних нервових клітинах та ін.) і виконує функцію посередника різноманітних фізіологічних і патологічних реакцій. Стимуляція H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів спричинює скорочення гладеньких м'язів (особливо трахеї та бронхів); посилення виділення слизу в дихальних шляхах; дилатацію і підвищення проникності капілярів; уповільнення атріовентрикулярної провідності; негативний інотропний ефект; зниження артеріального тиску; рефлекторний викид катехоламінів; посилення вивільнення медіаторів запалення з нейтрофілів.

- **Фактор некрозу пухлини (TNF)** є основним цитокіном, що синтезується і депонується макрофагами [6]. Макрофаги також продукують інтерлейкіни (IL), такі як IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 та IL-13 [6, 7]. Усі ці цитокіни, так само як і гістамін, провокують порушення проникності судин і процесів адгезії, проліферації та диференціювання активованих В-лімфоцитів, стимуляцію росту та диференціювання еозинофілів [8]. Еозинофіли є ще одним потужним джерелом цитокінів, особливо в пізній фазі алергічного запалення. Вони можуть синтезувати та вивільняти такі цитокіни, як IL-1, TNF, IL-3, IL-4, IL-5 та IL-8 [5, 9]. На тлі АР (як сезонного, так і персистуючого) в назальному слизу після провокації алергеном виявляють підвищені рівні IL-1, TNF, IL-6 та IL-8 [10].

- **Лейкотрієни** синтезуються з арахідонової кислоти, яка вивільняється під час імунологічної стимуляції різних клітин, що беруть участь у запаленні, за допомогою ферментної системи 5-ліпоксигенази. У ході функціонування останньої природним проміжним продуктом є лейкотрієн A<sub>4</sub> – нестабільний епоксид, який, з'єднуючися з водою, може перетворюватися неензиматичним шляхом на дигідроксикислий лейкотрієн B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) або,

з'єднуючися з глутатіоном, – на цистеїніл-лейкотрієн C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). LTC<sub>4</sub> за допомогою γ-глутамілтрансферази перетворюється на LTD<sub>4</sub> і потім, за допомогою дипептидази, – на LTE<sub>4</sub>, який зазнає подальшого метаболізму.

Таким чином, під впливом найважливіших медіаторів – гістаміну і лейкотрієнів – починається хемотаксис клітин і формування запальної інфільтрації в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Далі відбувається взаємодія з імунною системою, розвиток проліферативно-фібропластичної реакції, хронізація запалення.

Коли виникає запалення, організм отримує больові сигнали від нервових рецепторів. Ці сигнали виникають у результаті складних реакцій і взаємодій між клітинами і хімічними речовинами в організмі за участю простагландинів. Цих медіаторів немає при алергічному запаленні.

- **Простагландини** – це гормоноподібні хімічні речовини, які виробляються клітинами організму та виконують кілька важливих функцій. Вони сприяють запаленню, необхідному для загоєння, але також є причиною болю і високої температури. Простагландини виробляються у клітинах організму під впливом ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Є два ферменти ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Обидва ферменти сприяють виробленню простагландинів, які спричиняють запалення. Тут важливо зазначити, що ЦОГ-1 сприяє виробленню важливих простагландинів, які сприяють згортанню крові і захищають шлунок від дії кислоти. Засоби з групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не є стероїдами, тобто вони працюють не за стероїдним механізмом, що імітує гормон кортизон, а за механізмом зменшення вироблення простагландинів. Ще наприкінці 1980-х було виявлено, що НПЗП блокують ферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і знижують рівень простагландинів по всьому тілу. Тому їх широко застосовують у лікуванні всіх видів запалення, крім імунного, у тому числі алергічного [11].

- **H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати** повсюдно рекомендовані при всіх типах АР незалежно від тяжкості симптомів або сезонності. Вони потенційно здатні контролювати усі прояви АР. Препарати останнього покоління мають також протизапальні властивості, знижують вираженість алергічного запалення [12, 13]. Сьогодні основною метою лікування АР є усунення симптомів, покращення якості життя пацієнтів і запобігання розвитку бронхіальної астми (БА) [3]. Терапевтичні стратегії також спрямовані на зниження кількості прозапальних медіаторів, що вивільняються з активованих клітин, у тому числі макрофагів. Ефективність АГП оцінюють не лише за здатністю блокувати гістамінові рецептори, але й протизапальною активністю, що, на думку багатьох дослідників, підвищує клінічний ефект від їх застосування.

### Протизапальні властивості АГП: фокус на левоцетиризин

Одним із ефективних і безпечних блокаторів H<sub>1</sub>-рецепторів гістаміну II покоління є левоцетиризин. Крім потужного антигістамінного ефекту левоцетиризин має відчутні протизапальні властивості. Останні спостерігають у разі застосування клінічно значущих концентрацій, які можуть посилити терапевтичну користь препарату. Левоцетиризин – ефективний АГП, про що свідчить його здатність інгібувати свербіж шкіри, спричинений гістаміном, а також пухирі та гіперемію [14-16]. Модель індукованих гістаміном пухирів і запалення на шкірі людини є широко використовуваною відтворюваною стандартизованою методологією, яка дає об'єктивну оцінку ефективності АГП у пацієнтів, у тому числі виявляє будь-які відмінності в початку і тривалості дії.

Левоцетиризин усуває закладеність носа [17, 18], що є вкрай важливою обставиною, оскільки багато АГП щодо цього є недостатньо ефективними.



С.М. Пухлік



Рис. Часові терміни розвитку алергічного запалення



Насправді вважається, що причиною закладеності носа є не гістамін, а інші медіатори опасистих клітин, у тому числі простагландин D2 і лейкотрієни, що діють узгоджено [19]. **Позитивний ефект левоцетиризину на цей важливий симптом АР, імовірно, пояснюється додатковими протизапальними властивостями препарату. Значний інтерес має вплив протизапальних препаратів на прозапальні процеси, відповідальні за прояви алергічних захворювань.**

**Протизапальні ефекти, які не залежать від блокади H<sub>1</sub>-рецепторів, були описані для більшості АГП, тоді як вихідна сполука левоцетиризину має значущі добре задокументовані протизапальні властивості як *in vivo*, так і *in vitro* [20].**

У низці недавніх досліджень *in vitro* проводилась оцінка того, чи має левоцетиризин подібні властивості. Левоцетиризин *in vitro* інгібував індуквану еотаксином трансендотеліальну міграцію еозинофілів крізь моношари ендотеліальних клітин дерми або легень людини в таких самих концентраціях, що досягаються в клінічних умовах, або нижчих [21]. Фізіологічно значущі концентрації левоцетиризину пригнічували експресію ICAM-1 і секрецію IL-6 і IL-8 у первинних клітинах носового епітелію людини, інфікованих риновірусом людини. Епітеліальні клітини носа, оброблені левоцетиризином, також демонстрували значно менші титри риновірусів і слабшу активацію NF-κB [22]. Ці дослідження демонструють *in vitro* протизапальну дію левоцетиризину на різні типи клітин у низьких фізіологічно значущих концентраціях. Проте очевидне питання полягає в тому, яке клінічне значення мають протизапальні властивості цього АГП на додаток до ефекту, що забезпечується блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів. Відповісти на це питання можуть лише добре проведені дослідження *in vivo*.

Чипранді та співавт. [23] порівнювали вплив лікування левоцетиризином, дезлоратадином або плацебо на рівні маркерів запалення в носі, назальні симптоми і швидкість потоку повітря в пацієнтів із сезонним АР (САР) у сезон пилку. Учені продемонстрували, що левоцетиризин, але не дезлоратадин або плацебо, значно знижував кількість еозинофілів, нейтрофілів і рівні IL-8 у зразках назального змиву в сезон пилку, тоді як лікування будь-яким з АГП значно знижувало рівні IL-4. Крім того, левоцетиризин також був значно ефективнішим, ніж дезлоратадин і плацебо, у полегшенні назальних симптомів і збільшенні швидкості носового потоку в цих пацієнтів порівняно з вихідним рівнем. Такі дані свідчать про те, що опосередковане левоцетиризином

поліпшення назальних симптомів і потоку повітря у пацієнтів із САР може бути пов'язане зі зменшенням рівнів запальних маркерів у носових ходах у цих людей. Нещодавно левоцетиризин і дезлоратадин порівнювали за їх здатністю інгібувати спровоковані алергеном пухирі і гіперемію в подвійному сліпому рандомізованому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з алергією [24]. Це цікавий підхід, оскільки використання провокації алергеном імітує ситуацію *in vivo*. Таким чином, спричинена відповідь полягає в дегрануляції опасистих клітин і вивільненні численних вазоактивних і прозапальних медіаторів на додаток до гістаміну. Секреція цитокінів лімфоцитами, особливо Th2-клітинами, імовірно, відіграє центральну роль у розвитку й підтриманні алергічної запальної реакції. Тому цікаво, що в недавньому дослідженні в пацієнтів із САР вивчали вплив лікування левоцетиризином як на симптоми, так і на кількість еозинофілів у периферичній крові, а також профілі субпопуляції лімфоцитів. Якщо порівнювати з плацебо, лікування левоцетиризином мало значний позитивний вплив на симптоми, зменшило кількість еозинофілів і прозапальних Т-клітин, а саме: CD<sup>4+</sup>CD<sup>29+</sup>, CD<sup>4+</sup>CD<sup>212+</sup> і CD<sup>4+</sup>CD<sup>34+</sup>. Треба зазначити, що автори також повідомили про збільшення у периферичній крові числа CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>, субпопуляції Т-клітин, до якої можуть належати захисні імунорегуляторні клітини [25].

С.І. Vocsan та співавт. (2015) [26] встановили, що пацієнти з персистуючим АР мають високі рівні прозапальних цитокінів TNF і IL-8 у плазмі крові.

**Левоцетиризин здатний ефективно контролювати симптоми АР, у тому числі закладеність носа. Тривала терапія левоцетиризином дає можливість достовірно знижувати рівні деяких маркерів алергічного запалення в плазмі крові.**

Таким чином, є переконливі результати лабораторних і клінічних досліджень, що підтверджують протизапальні властивості АГП, особливо левоцетиризину. А чи можна його призначати при застуді?

Систематичні огляди Кокранівської співпраці неодноразово були присвячені різним методам лікування застудних інфекцій, у тому числі застосуванню цинку, кортикостероїдів, вітаміну С, НПЗП, парацетамолу й іпратропію броміду. Імовірно, дія цих препаратів ґрунтується на пригніченні запалення, що спостерігається при застуді. Під час поширення вірусу збільшується вироблення цитокінів із подальшим залученням у процес

інших медіаторів запалення. Цитокіни та медіатори запалення відповідальні за підвищення температури тіла, почервоніння шкіри, закладеність носа, ринорею, сльозотечу і чхання. Унаслідок пригнічення алергічних реакцій за участю імуноглобуліну Е АГП можуть зменшувати запалення і відповідні симптоми застуди.

А.І.М. De Sutter та співавт. (2015) опублікували узагальнювальні результати багатьох досліджень на цю тему. За цими даними, у групі АГП на 26% пацієнтів більше відчували полегшення симптомів застуди протягом перших 2 днів порівняно з групою плацебо. Коли порівнювали симптоми окремо, достовірні відмінності зазначали для закладеності носа і чхання. Однак усі ці засоби ніяк не впливали на тривалість захворювання.

#### Висновки

✓ Алергія – це одна з форм переважно хронічного запалення, можливо, найпоширеніша.

✓ Доведено, що навіть за відсутності симптомів у пацієнтів із персистуючим АР зберігається запалення слизової оболонки порожнини носа – мінімальне персистуюче запалення.

✓ Дослідження з вивчення механізмів, що лежать в основі ефектів H<sub>1</sub>-АГП, показали, що крім потужної антигістамінної дії левоцетиризину має протизапальні/протизапальні властивості, з яких не всі можуть бути пов'язані з блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів. Ці протизапальні властивості спостерігають у разі застосування клінічно значущих концентрацій як *in vitro*, так і *in vivo*. Важливо зазначити, що в низці тривалих досліджень (6-18 міс) повідомляли про довгострокові переваги левоцетиризину в дорослих і дітей щодо не лише зменшення вираженості симптомів, таких як закладеність носу, а й покращення якості життя.

✓ Сьогодні є значна кількість належним чином проведених клінічних випробувань, результати яких демонструють, що левоцетиризин є ефективним засобом із хорошою переносимістю для лікування алергічних захворювань у дорослих і дітей. На сучасному фармацевтичному ринку України левоцетиризин представлений препаратом Алерзин<sup>®</sup>, виробництва фармацевтичної компанії Egis (Угорщина). Препарат доступний у двох формах випуску: таблетки по 5 мг та оральний розчин в дозуванні 5 мг/мл, що його дозволено до застосування дітям від 2 років. Алерзин<sup>®</sup> рекомендований при симптомах АР та кропив'янки. При хронічних захворюваннях (хронічний АР, хронічна кропив'янка) тривалість лікування становить до 1 року.

Список літератури – у редакції.

3



# Алерзин

левоцетиризин

## Відчувай барви життя

**ПОКАЗАННЯ\***

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ\***

<p><b>Діти 2–6 років</b></p> <p><b>Дорослі та діти старші 6 років:</b></p>	<p><b>5 крапель (1,25 мг)</b></p> <p><b>2 рази на добу</b></p> <p><b>20 крапель (5 мг) або</b></p> <p><b>1 таблетка 1 раз на добу</b></p>
--	---

\*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. **Діюча речовина:** левоцетиризин дигідрохлорид. Код АТХ R06A E09. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). **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. РП. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. **Умови відпуску:** без рецепта. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. 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, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 496-05-39, факс: +38 (044) 496-05-38.

# Віруліцидна ефективність льодяників із фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду та бензидаміну гідрохлориду проти вірусу грипу А

На тлі епідемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 актуальними стали пошуки ефективних методів лікування та запобігання інфекції. Препаратами, що, з-поміж інших, привернули до себе увагу, стали пероральні антисептики – завдяки своїй здатності до зниження вірусного навантаження в ротовій порожнині та зменшення ризику передачі інфекції. До таких антисептиків належить, зокрема, цетилпіридинію хлорид (ЦПХ), наявні наукові дані щодо якого демонструють найбільш обнадійливі результати з огляду на його широкий спектр антибактеріальної та противірусної дії [1]. За результатами деяких клінічних досліджень, ополіскувачі для ротової порожнини, що містять ЦПХ, здатні знижувати вірусне навантаження SARS-CoV-2, що вказує на потенційні можливості цієї активної речовини в боротьбі з COVID-2019 [2, 3]. ЦПХ як самостійна активна речовина або в комбінації з іншими активними речовинами зазвичай містяться в засобах для місцевого перорального застосування у формі рідини для полоскання ротової порожнини, льодяників і спреїв.

**Ключові слова:** цетилпіридинію хлорид, бензидаміну гідрохлорид, вірус грипу А підтипу H3N2, інфекція дихальних шляхів

Респіраторні вірусні інфекції є одними з найпоширеніших захворювань у світі. Зазвичай вони проявляються у вигляді таких симптомів, як біль у горлі, кашель, підвищення температури тіла, запалення слизової оболонки носа. Хоча в більшості випадків вірусні інфекції зникають самостійно і не потребують особливого лікування, хворі часто вдаються до самолікування різними препаратами, що полегшують симптоми або усувають причину інфекції [4]. Льодяники з фіксованою комбінацією бензидаміну гідрохлориду (БГ) та ЦПХ є клінічно ефективними щодо усунення симптомів болю в горлі [5]. Результати нещодавнього дослідження *in vitro* також підтвердили їхню віруліцидну дію на вірус SARS-CoV-2 [6]. Віруліцидна ефективність ЦПХ доведена також проти різних штамів вірусу грипу, оскільки дослідження *in vitro* підтвердили руйнування вірусної оболонки під впливом цієї активної речовини [7]. Мета дослідження, проведеного нами в Інституті мікробіології та імунології медичного факультету в умовах *in vitro*, – підтвердити віруліцидну дію льодяників із фіксованою комбінацією БГ/ЦПХ на вірус грипу А та одночасно порівняти віруліцидну дію ЦПХ та комбінації БГ/ЦПХ у вигляді

вільних активних речовин. Метою було також оцінити потенційний вплив на віруліцидну ефективність інших активних речовин (БГ) і допоміжних речовин у складі льодяника.

### Методи

Дослідження проводилося відповідно до методів і вимог, встановлених стандартом Словенського інституту стандартизації до оцінки віруліцидної активності лікарських засобів для застосування людиною [8]. Умови дослідження та тривалість експозиції були обрані та пристосовані до фізико-хімічних властивостей ротової порожнини у людини з урахуванням таких чинників, як температура, склад (біологічне навантаження) і кількість слини, що виділяється в процесі розчинення льодяника, а також динаміки розчинення льодяників (за різної тривалості експозиції).

### Вигляд та кількісний аналіз вірусу

Досліджуваний ортоміксівірус, тобто вірус грипу А, штам A/Victoria/3/75, підтип гемоглітинін 3, нейрамінідаза 2 (H3N2), був отриманий з Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection, ATCC). Попередньо було здійснено розмноження

на культурі клітин і визначено кількість вірусу. Використовувалася клітинна лінія MDCK – собача нирка Мадін-Дарбі (*Madin-Darby canine kidney, MDCK*) і найменше основне живильне середовище з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки (*fetal bovine serum, FBS*) і трипсину з бичачої підшлункової залози (*trypsin from bovine pancreas, TPCK*) у кінцевій концентрації трипсину 2 мкг/мл. Концентрацію вірусного ізоляту визначали методом Спірмена – Кербера [9]. Для кожного штаму вірусу визначено розведення вірусу (виражене в одиницях вірусу на 1 мл), за якого вірус інфікує 50% клітин у культурі – медіанна інфікуюча доза для культури тканини (*median tissue culture infectious dose, TCID<sub>50</sub>/мл*). Вихідна концентрація розмноженого вірусу становила 10<sup>9,41</sup> TCID<sub>50</sub>/мл (табл. 1).

### Випробування на віруліцидність та контрольні процедури

Досліджувані субстанції розчиняли у жорсткій воді з додаванням «інтерферувальної речовини» (далі – суспензія) з метою створення умов із біологічним навантаженням, що імітує склад слини. Суспензією був розчин бичачого сироваткового альбуміну (*bovine serum albumin,*

*BSA*) 3,0 г/л води з еритроцитами в концентрації 3,0 мл/л. На культури вірусу діяли досліджуваними субстанціями за температури 37 °C протягом 1, 5 та 15 хв, що відповідає середньому часу розсмоктування льодяників (5-10 хв). Застосовували 3 концентрації досліджуваних субстанцій, отримані шляхом розчинення досліджуваної субстанції в 4 (висока), 20 (середня) та 30 мл (низька концентрація) суспензії. Досліджувані субстанції наведені в таблиці 2.

Окрім досліджень із метою оцінки віруліцидної дії кожної досліджуваної субстанції, проводили також відповідні контрольні процедури: контроль клітин і вірусу, контроль вірусу протягом усього періоду інкубації, пригнічення активності досліджуваної субстанції в крижаному клітинному середовищі, вплив досліджуваної субстанції на чутливість клітини до вірусу та її цитотоксичний ефект на клітині.

### Результати контрольних процедур

В умовах дослідження вірус залишався стабільним протягом усього періоду дослідження, значного зниження концентрації інфекційних вірусних частинок не спостерігали. Було продемонстровано інгібуючий вплив крижаного середовища на дію досліджуваної субстанції у високій концентрації (досліджувана субстанція, розведена в 4 мл середовища). Титр вірусу до і після експозиції істотно не відрізнявся і не перевищував різниці в 1-log<sub>10</sub> (с) від значення концентрації, встановленого як граничне значення згідно зі стандартними рекомендаціями.

Жодна з досліджуваних субстанцій у найвищій нецитотоксичній концентрації не вплинула на чутливість клітин до вірусу.

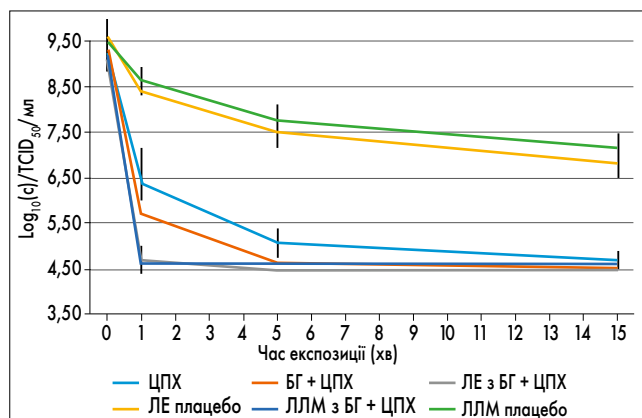


Рис. 1. Експозиція вірусу грипу А в досліджуваній субстанції в найвищій концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника у 4 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки. TCID<sub>50</sub>/мл – 50%-ва доза; що інфікує культуру тканини; ЛЕ – льодяник, евкаліпт; ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

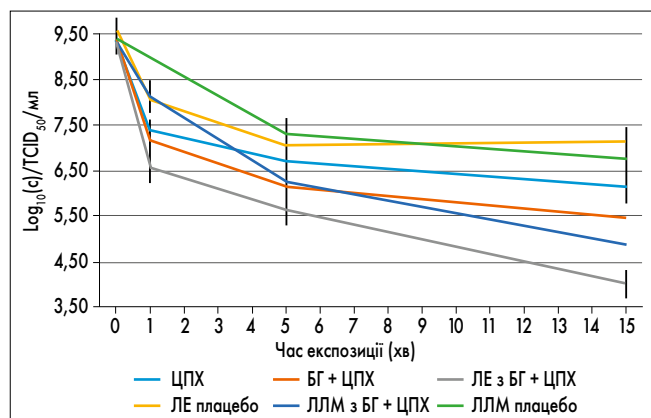


Рис. 2. Експозиція вірусу грипу А в досліджуваній субстанції в середній концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника в 20 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки. TCID<sub>50</sub>/мл – 50%-ва доза; що інфікує культуру тканини; ЛЕ – льодяник, евкаліпт; ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

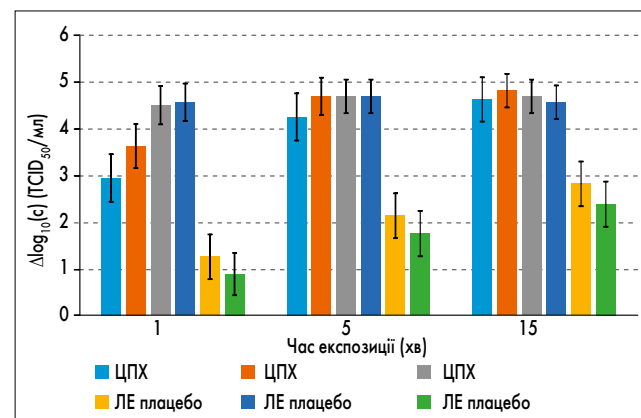


Рис. 3. Порівняння зниження кількості інфекційних вірусів у найвищій концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника у 4 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки. TCID<sub>50</sub>/мл – 50%-ва доза; що інфікує культуру тканини; ЛЕ – льодяник, евкаліпт; ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

Досліджуваний вірус	Позначення штаму	Перший день ізоляції	log <sub>10</sub> (c)	95 % ДІ
Вірус грипу А, підтип H3N2	A/Victoria/3/75	03.05.2021	9,41	± 0,67

Примітки. ДІ – довірчий інтервал; H3N2 – гемоглітинін 3; нейрамінідаза 2.

Досліджувана субстанція	Склад досліджуваної субстанції
Льодяник із БГ та ЦПХ, евкаліпт (льодяник Септолете® тотал)	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ, олія евкаліпту, левоментол, кислота лимонна (Е 330), сукралоза (Е 955), ізомальт (Е 953), діамантовий блакитний FCF (Е 133)
Льодяник плацебо, евкаліпт	Олія евкаліпту, левоментол, кислота лимонна (Е 330), сукралоза (Е 955), ізомальт (Е 953), діамантовий блакитний FCF (Е 133)
Льодяник із БГ та ЦПХ, лимон, мед (льодяник Септолете® тотал)	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ, олія м'яти перцевої, левоментол, сукралоза (Е 955), кислота лимонна (Е 330), ізомальт (Е 953), ароматизатор лимона, ароматизатор меду, барвник куркумін (Е 100), натрію бензоат (Е 211)
Льодяник плацебо, лимон, мед	Олія м'яти перцевої, левоментол, сукралоза (Е 955), кислота лимонна (Е 330), ізомальт (Е 953), ароматизатор лимона, ароматизатор меду, барвник куркумін (Е 100), натрію бензоат (Е 211)
ЦПХ у вигляді вільної активної речовини	1 мг ЦПХ
БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ

Примітки. Е – Європа; FCF – барвник для фарбування харчових продуктів [for coloring food].

	ЦПХ у вигляді вільної активної речовини	ЦПХ + БГ у вигляді вільної активної речовини	Льодяники з БГ і ЦПХ, евкаліпт	Льодяники плацебо, евкаліпт	Льодяники з БГ і ЦПХ, лимон, мед	Льодяники плацебо, лимон, мед
<b>Висока концентрація (розчин у 4 мл суспензії)</b>						
Значення рН	7,86	8,06	3,27	3,14	2,73	2,69
Час (хв)	Δlog <sub>10</sub> (c) ± 95% ДІ					
1	-2,94 ± 0,51	-3,63 ± 0,47	-4,50 ± 0,41	-1,25 ± 0,48	-4,57 ± 0,40	-0,88 ± 0,45
5	-4,25 ± 0,47	-4,69 ± 0,40	-4,69 ± 0,36	-2,13 ± 0,48	-4,69 ± 0,36	-1,75 ± 0,49
15	-4,63 ± 0,41	-4,82 ± 0,36	-4,69 ± 0,36	-2,82 ± 0,48	-4,57 ± 0,36	-2,38 ± 0,48
<b>Середня концентрація (розчин у 20 мл суспензії)</b>						
Значення рН	7,92	7,93	4,45	4,61	3,72	3,55
Час (хв)	Δlog <sub>10</sub> (c) ± 95% ДІ					
1	-2,06 ± 0,42	-1,63 ± 0,49	-2,88 ± 0,49	-1,50 ± 0,45	-1,25 ± 0,48	-0,56 ± 0,47
5	-2,75 ± 0,48	-3,19 ± 0,50	-3,81 ± 0,49	-2,50 ± 0,47	-3,13 ± 0,47	-2,06 ± 0,47
15	-3,31 ± 0,51	-3,75 ± 0,47	-5,44 ± 0,45	-2,44 ± 0,45	-4,50 ± 0,44	-2,62 ± 0,48
<b>Низька концентрація (розчин у 30 мл суспензії)</b>						
Значення рН	7,85	7,97	5,33	5,21	4,00	4,04
Час (хв)	Δlog <sub>10</sub> (c) ± 95% ДІ					
1	-0,62 ± 0,34	-1,19 ± 0,47	-1,50 ± 0,44	-1,00 ± 0,45	-1,26 ± 0,47	-0,75 ± 0,45
5	-1,87 ± 0,32	-1,63 ± 0,44	-2,25 ± 0,47	-1,32 ± 0,47	-2,00 ± 0,47	-1,19 ± 0,47
15	-2,62 ± 0,34	-3,38 ± 0,47	-3,32 ± 0,41	-1,94 ± 0,47	-3,00 ± 0,43	-2,13 ± 0,40

Таблиця 4. Результати випробувань віруліцидної дії на вірус грипу А

ЦПХ (0,25 мг/мл)		БГ та ЦПХ (0,25 та 0,75 мг/мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, евкалипт (1 льодяник/4 мл)		Льодяники плацебо, евкалипт (1 льодяник/4 мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, лимон, мед (1 льодяник/4 мл)		Льодяники плацебо, лимон, мед (1 льодяник/4 мл)		Контроль із вірусом		
Час (хв)	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ
0	9,32	0,72	9,32	0,72	9,19	0,72	9,63	0,68	9,19	0,72	9,51	0,70	9,41	0,67
1	6,38	0,71	5,69	0,61	4,69	0,40	8,38	0,68	4,63	0,35	8,63	0,58	/	/
5	5,07	0,62	4,63	0,35	4,50	0,00	7,50	0,69	4,50	0,00	7,76	0,68	/	/
15	4,69	0,40	4,50	0,00	4,50	0,00	6,82	0,68	4,63	0,00	7,13	0,67	9,36	0,62
Цитотоксичність	4,50	/	4,50	/	4,50	/	4,50	/	3,50	/	3,50	/	/	/

ЦПХ (0,05 мг/мл)		БГ та ЦПХ (0,05 та 0,15 мг/мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, евкалипт (1 льодяник/20 мл)		Льодяники плацебо, евкалипт (1 льодяник/20 мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, лимон, мед (1 льодяник/20 мл)		Льодяники плацебо, лимон, мед (1 льодяник/20 мл)		Контроль із вірусом		
Час (хв)	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ
0	9,44	0,71	9,44	0,71	9,44	0,71	9,57	0,63	9,38	0,67	9,38	0,67	9,41	0,67
1	7,38	0,46	7,82	0,67	6,57	0,67	8,07	0,65	8,13	0,70	8,82	0,65	/	/
5	6,69	0,64	6,26	0,70	5,63	0,68	7,07	0,69	6,25	0,67	7,32	0,66	/	/
15	6,13	0,72	5,69	0,60	4,01	0,56	7,13	0,65	4,88	0,56	6,76	0,69	9,36	0,62
Цитотоксичність	3,50	/	3,50	/	3,50	/	3,50	/	3,50	/	3,50	/	/	/

ЦПХ (0,33 мг/мл)		БГ та ЦПХ (0,033 та 0,099 мг/мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, евкалипт (1 льодяник/30 мл)		Льодяники плацебо, евкалипт (1 льодяник/30 мл)		Льодяники з БГ та ЦПХ, лимон, мед (1 льодяник/30 мл)		Льодяники плацебо, лимон, мед (1 льодяник/30 мл)		Контроль із вірусом		
Час (хв)	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ	log <sub>10</sub> (с)	95 % ДІ
0	9,25	0,51	9,63	0,65	9,63	0,65	9,63	0,65	9,63	0,65	9,63	0,65	9,41	0,67
1	8,63	0,44	8,44	0,68	8,13	0,59	8,63	0,63	8,38	0,68	8,88	0,63	/	/
5	7,38	0,38	8,00	0,60	7,38	0,68	8,32	0,69	7,63	0,67	8,44	0,67	/	/
15	6,63	0,46	6,26	0,68	6,32	0,50	7,69	0,68	6,63	0,57	7,50	0,48	9,36	0,62
Цитотоксичність	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Спостерігали лише дуже незначні, але прийнятні відхилення.

Цитотоксичність досліджуваних субстанцій у високій концентрації перевіряли в розведеннях від 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-11</sup>. Цитотоксичність із деформацією або руйнуванням клітинного шару досліджуваних субстанцій ЦПХ, комбінації БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин, льодяників із БГ і ЦПХ зі смаком евкалипта та льодяників плацебо зі смаком евкалипта виявили в розведеннях 10<sup>-1</sup> та 10<sup>-2</sup>. Проте для льодяників зі смаком лимона та меду з БГ і ЦПХ та льодяників плацебо зі смаком лимона та меду цитотоксичність виявили лише в розведенні 10<sup>-1</sup>. З огляду на це визначили межу для встановлення цитопатичного ефекту вірусу. Рівень цитотоксичності відносно розведення вірусу в досліджуваній суспензії наведено в таблиці 4.

#### Результати ефективності досліджуваних субстанцій на інактивізацію вірусу

Вірус зазнавав впливу кожної концентрації шляхом проведення двох аналізів у різні дні. Кінцевий результат відображено як середнє значення результатів обох аналізів. Результати експозиції в числовій формі наведені в таблицях 3 та 4, а в графічній – на рисунках 1-3.

Віруліцидна дія була сильно вираженою при найвищій концентрації, що еквівалентно розчиненню одного льодяника в 4 мл суспензії. При середній концентрації, що еквівалентно розчиненню одного льодяника в 20 мл суспензії, віруліцидна дія була вираженою, але зі зміненою динамікою, оскільки подібні ефекти спостерігалися лише через 15 хвилин.

Результати демонструють помітну різницю між віруліцидною дією льодяників, що містять активні речовини, та льодяників плацебо. Така різниця є найбільш помітною при високих і середніх концентраціях, але також спостерігається і при низьких концентраціях.

#### Обговорення

Віруліцидна дія ЦПХ на вірус грипу вже була досліджена та підтверджена раніше в деяких інших дослідженнях [7]. Проведене нещодавно дослідження *in vitro* продемонструвало віруліцидну дію на вірус SARS-CoV-2 льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ. Концентрація вірусу в суспензії з найвищою концентрацією вже за хвилину знизилася на 4 log<sub>10</sub>(с) [6].

Це дослідження, як очікувалося, продемонструвало подібні тенденції віруліцидної активності льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ щодо вірусу грипу А, оскільки в обох випадках використані *in vitro* віруси з оболонкою, на які, як передбачається, ЦПХ має пряму дію [6, 7]. Дослідження проводилося за однаковим протоколом і за тих самих умов, що й дослідження з вірусом SARS-CoV-2.

Істотною відмінністю був лише трипсин у підтримувальному середовищі, додавання якого потрібно для забезпечення інфекційності вірусу грипу. У зв'язку з надзвичайно низькою концентрацією трипсину в живильному

середовищі його дію на досліджувану субстанцію не перевіряли, оскільки початкова інкубація вірусу з активною речовиною була без цієї добавки. Трипсин додавали лише в те середовище, в якому були приготовані розведення досліджуваної субстанції з вірусом, перед нанесенням на культури клітин.

Найвища віруліцидна дія всіх досліджуваних субстанцій, як очікувалося, спостерігалася в суспензії з високою концентрацією, де було доведено, що концентрація інфекційних вірусів уже через 5 хв знижується більш ніж на 4 log<sub>10</sub>(с) (зниження у 10 000 разів, або на 99,99 %). Льодяники з комбінацією БГ і ЦПХ (зі смаком евкалипта, лимона та меду) досягли зниження на 4 log<sub>10</sub>(с) вже через 1 хв (рис. 1 і 3). Зважаючи на всі контрольні процедури, результати свідчать про високу віруліцидну ефективність досліджуваних субстанцій. Віруліцидна дія льодяників плацебо (зі смаком евкалипта, лимона та меду) значно нижча за дію льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ, як показано на рисунках 1 і 3 та в таблиці 4. Льодяники з комбінацією БГ та ЦПХ досягли відповідного зниження концентрації інфекційних вірусів на 4 log<sub>10</sub>(с) також у суспензії зі середньою концентрацією. Ураховуючи всі параметри динаміки розчинення льодяника та слиновиділення (приблизно від 4,0 до 5,0 мл/хв при стимуляції, наприклад розсмоктуванні льодяника), найбільше наблизилися до передбачуваної концентрації, яка могла б бути досягнута при фактичному вживанні льодяника, припускаючи, що на розчинення льодяника потрібно 5-10 хв [10]. ЦПХ і комбінація БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин також наблизилися до межі зниження на 4 log<sub>10</sub>(с).

Як і в попередньому дослідженні *in vitro* із SARS-CoV-2, так і в дослідженні штаму вірусу грипу досліджувані субстанції в низьких концентраціях не продемонстрували зниження на 4 log<sub>10</sub>(с) навіть через 15 хв [6]. Чітка тенденція до зниження кількості вірусу спостерігалася протягом 15 хв контакту із суспензіями досліджуваних субстанцій при всіх концентраціях (за винятком льодяників плацебо).

Льодяники з комбінацією як БГ та ЦПХ, так і БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин продемонстрували чітку динаміку віруліцидної активності – найшвидше ефекти виявлялися при найвищій концентрації, а швидкість дії знижувалася зі зменшенням концентрації. Крива зниження концентрації вірусів із часом ставала все більш плавною при середній, а ще більше – при найнижчій концентрації (рис. 1 і 2). Така динаміка не спостерігалася з льодяниками плацебо (з обома смаками), щодо яких через 15 хв спостерігався постійний ефект зниження концентрації інфекційних вірусів від 1,94 до 2,82 log<sub>10</sub>(с). Як було встановлено під час досліджень *in vitro* з вірусом SARS-CoV-2, чинником інактивізації вірусів, імовірно, є також низьке значення рН, аналогічне до значення у льодяників із комбінацією БГ і ЦПХ [6].

Однією з найважливіших властивостей, які повинні мати пероральний антисептик, є стійкість у місці нанесення. Відомо, що стійкість ЦПХ висока (від 3 до 5 год), завдяки чому його ефективність проти вірусу може бути вищою та тривалішою [1].

Крім того, досягненню вищої ефективності може сприяти також лікарська форма. Лікарськими формами для місцевого полегшення болу в горлі є ополіскувачі для ротової порожнини, спреї та льодяники. Було доведено, що після застосування льодяників активна речовина затримується в ротовій порожнині більшою мірою і змивається повільніше, ніж

при застосуванні спреїв і ополіскувачів для ротової порожнини. Це свідчить про те, що ефект льодяників може бути тривалішим [11].

Результати досліджень ґрунтуються на контрольованих лабораторних умовах, що імітують фізіологічні умови в ротовій порожнині.

Через низку факторів результати дослідження *in vitro* не можна перенести на умови *in vivo*, навіть якщо взяти до уваги фізико-хімічні умови, до яких ми намагалися наблизитися. Дослідження лише продемонструвало, що ЦПХ, комбінація БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин, як і комбінація БГ та ЦПХ у льодяниках, мають віруліцидну дію і з однаковою ймовірністю могли б діяти на слизові оболонки рота та глотки. У будь-якому випадку віруліцидна дія була б обмежена вільними інфекційними вірусами в слизовій оболонці або слині, які зазнавали б безпосередньому впливу активної речовини. За даними літератури, концентрація вірусних частинок у слині коливається в діапазоні від 4 до 6 log<sub>10</sub>(с) копій геному на 1 мл [12]. У цьому дослідженні концентрація вірусу була набагато більшою (8-10 log<sub>10</sub>(с) інфекційних вірусних частинок на 1 мл). Подальші дослідження мали б сенс у контексті клінічних випробувань. Якби результати показали аналогічну ефективність, застосування льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ могло б значною мірою вплинути на зниження ймовірності передачі вірусу повітряно-краплинним шляхом.

Дослідження *in vitro* підтвердило віруліцидну активність ЦПХ та комбінації БГ і ЦПХ у вигляді вільної активної речовини та у формі льодяників щодо вірусу грипу А.

Найбільшу ефективність, що суттєво відрізнялася від ефективності льодяників плацебо, продемонстрували льодяники з комбінацією БГ та ЦПХ; вона була порівнянною з ефективністю льодяників зі смаком евкалипта та льодяників зі смаком лимона та меду.

#### Список літератури – у редакції.

- Steyer A. et al. Virucidal Efficacy of Lozenges with a Fixed-Dose Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzydamin Hydrochloride Against Influenza A Virus. Med Razgl. 2022; 61 (1): 121-30.



**Септолете®** Твоє горло – твоя сила.

**TOTAL**

**Потрійна сила – швидка дія.**

**Налаштуй хворе горло!**

**Септолете тотал. Комбінація місцевого НПЗЗ та антисептику. БЕНЗИДАМІНУ ГІДРОХЛОРИД + ЦЕТИЛПІРИДИНІУ ХЛОРИД**

- **Знеболювальна дія**
- **Протизапальна дія**
- **Антисептична дія**

www.septolette.ua

Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Септолете тотал. Містить бензидаміну гідрохлорид та цетилпіридинію хлорид. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості. Інформація призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127, п/с 42.  
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, вебсайт: www.krka.ua

# Проблема менеджменту пацієнтів із харчовою анафілаксією: система оцінки тяжкості симптомів

**Харчова анафілаксія (ХА) – найпоширеніший тип алергічної реакції (АР) у дітей, що призводить до смерті [1-5]. Зазвичай ХА розвивається внаслідок випадкового вживання великої кількості алергену, тоді як під час пероральної навантажувальної харчової проби (ПНХП, oral food challenge) або після випадкового контакту з алергеном вона розвивається рідко [2, 6]. При ХА лікарі рідко вводять адреналін, тому ризик загибелі дитини є високим [3]. Оскільки клінічний перебіг ХА непередбачуваний, сучасні настанови рекомендують у таких випадках негайне введення адреналіну [7-17].**

Різні АР, асоційовані з харчовими алергенами (АРАХА), зазвичай мають легкий перебіг [4, 18, 19] та минають самостійно, не переходячи в ХА [18]. Такі типи харчової алергії не потребують введення адреналіну, що підтверджується клінічним досвідом та зазначено в рекомендаціях і протоколах лікування алергії [9, 13, 18, 20]. Діагностичні критерії ХА не є ідеальними для виявлення пацієнтів, які потребують негайного введення адреналіну [21]. Більше того, численні рекомендації та протоколи лікування ХА у деяких країнах істотно відрізняються [13-17, 20, 22]. Сьогодні єдиним, що може допомогти контролювати виникнення ХА, є оцінка тяжкості клінічних симптомів [23, 24].

Для кількісної оцінки тяжкості анафілаксії розроблено кілька систем, жодна з яких не є ідеальною або має підтверджену ефективність [25]. Вони значно відрізняються одна від одної через відсутність єдиних критеріїв, різні вікові когорти і відмінності в тригерах анафілаксії (наприклад, їжа [27-29], наркотичні речовини [30], отрути [31] або імунотерапія [32-34]). Деякі системи оцінки анафілаксії засновані на думці експертів [26, 28, 32, 33, 35-37], і лише незначна їх частина базується на реальному клінічному досвіді менеджменту пацієнтів з анафілаксією [31, 38], де використовують різні визначення анафілаксії, що можуть охоплювати лише ключові симптоми [26, 30, 31] або, навпаки, широкий спектр симптомів [28, 33].

Оцінка тяжкості ХА базується (частково або повністю) на основі клінічно контрольованої ПНХП [2, 23, 29]. Проте ПНХП відрізняється від реальної клінічної картини ХА і може не оцінювати реакцію повністю [33, 39, 40]. Дані літератури свідчать, що ПНХП зазвичай припиняється після перших, часто незначних, ознак алергії [24, 35, 39, 40], тоді як у реальному житті розвиток анафілаксії часто не залежить від дози алергену. Так, навіть незначна кількість алергену, що потрапив до організму, може спричинити анафілактичну реакцію. Тому оцінка тяжкості симптомів анафілаксії, підтверджена реальним клінічним перебігом ХА, дуже важлива.

Проведено дослідження, метою якого було оцінити ключові ознаки анафілаксії, ступені тяжкості її перебігу та план догляду в одну систему з моделлю прийняття рішень щодо лікування анафілаксії, яка була б корисною для рутинної клінічної практики.

## Методи

### Дизайн дослідження

Дослідження проводилося з 2 травня 2016 р. по 4 липня 2019 р. у відділенні алергології та пульмонології Національного науково-дослідного інституту туберкульозу та захворювань легень (м. Рабка-Здруй, Польща). Усі пацієнти та їхні батьки/

опікуни були проінформовані про мету дослідження та надали письмову інформовану згоду.

Діти з гострими АРАХА були госпіталізовані до відділення невідкладної педіатричної допомоги, далі – до алергологічного відділення, оскільки проспективно потребували подальшого лікування та детальної оцінки симптомів алергії. Діагноз системної алергічної реакції (САР) або анафілаксії та ступінь її тяжкості, відповідно до визначеної системи оцінки тяжкості, визначався тим самим експертом з анафілаксії – доктором Блазовським – на основі поглибленого аналізу анамнезу хвороби, оцінки клінічних симптомів, які тісно корелювали з прийомом їжі та аналізом наявної медичної документації.

Визначення ХА базувалося на критеріях, опублікованих Австралійським товариством клінічної імунології та алергії (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy) [10] і Комітетом з анафілаксії Всесвітньої алергологічної організації (World Allergy Organization Anaphylaxis Committee) [11].

### Анафілаксія, асоційована з харчовим алергеном

ХА визначали за наявністю:

- гострого початку захворювання, що розвивається після впливу харчового алергену, із симптомами з боку шкіри або слизових оболонок (наприклад, генералізованої кропив'янки, почервоніння, свербіж, ангіоневротичного набряку) та ураження респіраторного тракту (наприклад, задишка, бронхоспазм, обструкції верхніх дихальних шляхів), серцево-судинної системи (ССС; наприклад, гіпотонії, ураження органів-мішеней) або тяжких шлунково-кишкових симптомів (наприклад, блювання, абдомінального болю);
- або будь-якого гострого початку гіпотензії, бронхоспазму або обструкції верхніх дихальних шляхів після впливу харчового алергену, навіть за відсутності типових шкірних симптомів.

Гіпотензію визначали як зниження систолічного артеріального тиску (АТ):

- 1) у дітей віком від 0 до 10 років за формулою 70 мм рт. ст. + [2 × вік у роках];
- 2) у дітей віком 10 років і старше ≤90 мм рт. ст. [8].

Ураження гортані передбачало стридор, зміни голосу або одинофагію [11].

### САР

Легкі симптоми алергії, які не загрожували життю пацієнта, мали непрогресуючий перебіг та супроводжувалися ураженням

лише однієї системи органів, як-то: шкіри / слизової оболонки (генералізована кропив'янка, свербіж, припливи або ангіоневротичний набряк, за винятком ангіоневротичного набряку верхніх дихальних шляхів); шлунково-кишкового тракту (поколювання / свербіж у роті, нудота); верхніх дихальних шляхів (симптоми ураження носа/очей, свербіж у горлі), та були класифіковані як САР [33].

Якщо не прослідковувался зв'язок гострої АР з прийомом їжі, реакцію не включали у дослідження.

### Збір даних

Дослідники зібрили відповідну інформацію про демографічні показники, особливості індивідуальних реакцій (симптоми та ознаки, у тому числі порядок появи симптомів), тригери (прийом їжі за 4 год до появи перших ознак анафілаксії), кофактори анафілаксії, лікування та його результати за допомогою стандартизованої форми звіту про кожен випадок. Усі дані були внесені у базу даних.

### Оцінка та вимірювання профілю алергії

Шкірні прик-тести з використанням стандартизованих екстрактів харчових продуктів та інгаляційних алергенів проводили відповідно до стандартних рекомендацій [42], з гістаміном 10 мг/мл як позитивний контроль. sIgE-сироватки вимірювали за допомогою двох аналізів (Multiplex ImmunoCAP ISAC 112 і Singleplex ImmunoCAP100; ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts) відповідно до інструкцій виробника, як описано вище [43]. Імуноаналіз ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific) вимірює рівні sIgE до 112 компонентів алергену, у тому числі 43 компоненти харчових алергенів. Результати були виражені в одиницях ISAC (стандартизованих до одиниць sIgE ImmunoCAP), а сенсibiliзацію визначали, якщо концентрація sIgE перевищувала або дорівнювала 0,3 стандартизованих одиниць ISAC. ImmunoCAP 100 (ThermoFisher Scientific) використовувався для вимірювання концентрації sIgE до алергену фундука (Cof a 14) та алергену кеш'ю (Ana o 3), які не входять до ImmunoCAP ISAC. Позитивний результат визначався як 0,35 kОА/л або більше.

### Аналіз системи оцінювання тяжкості

Тяжкість симптомів класифікували за оціночними шкалами, що найчастіше використовуються в алергології:

- 4-ступенева шкала H.L. Muller [31];
- 4-ступенева шкала J. Ring [30];
- 5-ступенева шкала H.A. Sampson [28];
- 3-ступенева шкала A. Muraro [36];
- 5-ступенева шкала L. Cox [33].

У порівнянні шкал виявилися розбіжності результатів на 25-70%.

### Аналіз даних

Через високу гетерогенність та значні розбіжності між базовими оцінками тяжкості ХА на рівні окремих симптомів дослідники відкоригували 5-ступеневу шкалу (Sampson H.A. [28], Cox L. [33] et al.) до 4-етапної, яку після адаптації використовували для оцінки розбіжностей у класифікації тяжкості ХА на основі симптомів 259 епізодів ХА у дослідженій популяції педіатричних пацієнтів (рис. 1).

Далі дослідники згрупували всі симптоми ХА в 4-етапну теплову карту відповідно до їх частоти в реальному житті та клінічного значення в анамнезі. За результатами теплової карти на основі клінічної картини та рішень щодо лікування, прийнятих під час менеджменту 259 проаналізованих АР, було створено нову візуальну систему оцінки тяжкості гострих харчових АР у дітей та модель рішення щодо введення адреналіну.

### Результати

#### Базові характеристики

Загалом було проаналізовано 315 випадків гострих АРАХА у 210 дітей білої раси віком від 0 до 18 років. Важливо зазначити, що 56 АР не відповідали критеріям ХА та були виключені з дослідження через помірні та непрогресуючі симптоми з ураженням однієї системи органів. Таким чином, у дослідженні було проаналізовано 259 реальних епізодів ХА у 157 дітей, з яких 103 (56,6%) були чоловічої статі. Більшість дітей (56,1%) мали одну реакцію, тоді як 12,7% мали ≥3 епізоди ХА. Найбільш частими були шкірні симптоми та симптоми з боку слизової оболонки (81,1%), друге місце посіли респіраторні симптоми (58,3%).

#### Алерген

Найпоширенішим тригером, що спричинював реакцію різного ступеня тяжкості, було коров'яче молоко, тоді як куряче яйце викликало реакцію переважно I та II ступеня. Алергія на арахіс визначалася з майже однаковою частотою у випадках усіх ступенів тяжкості. Найбільш частими причинами ХА III ступеня були коров'яче молоко, арахіс і кеш'ю (26, 11 і 7% відповідно).

#### Компоненти алергену

Найбільш частими тригерами тяжкого III ступеня ХА у досліджуваній популяції були: компоненти Bos d 8 (казеїн, молоко), Ara h 2 (2S альбумін, арахіс), Gal d 1 (овомуккоід, яйце), Ana o 3 (2S альбумін, кеш'ю) і Jug r 1 (2S альбумін, волоський горіх).

Система	Симптоми	H.L. Muller, 1966	J. Ring, 1999	H.A. Sampson, 2003	A. Muraro, 2007	L. Cox, 2017	Proposed grading system
Шкірна та слизова оболонка	Свербіж шкіри, губ, очей, носа тощо	I	I	II	I	I	I
	Гіперемія	-	I	II	I	I	I
	Генералізована кропив'янка	I	I	II	I	I	I
	Ангіоневротичний набряк гортані	II	I	II	I	I	I
ШКТ	Оральний/піднебінний свербіж/поколювання	-	-	I	I	I	I
	Нудота/гіперсаливація	II	II	II	I	I	I
	Абдомінальний біль	II	II	-	II	II	II
	Блювання	II	III	III	II	II	II
Верхні дихальні шляхи	Діарея	-	III	IV	II	II	II
	Назальні симптоми	-	II	II	I	I	I
	Свербіж у горлі	-	-	III	I	III	I
	Охриплість голосу	III	II	IV	II	-	II
	Відчуття утрудненого дихання без причини	-	-	-	-	-	II
Нижні дихальні шляхи	Ангіоневротичний набряк верхніх дихальних шляхів	III	III	IV	II	-	III
	Стридор	-	-	IV	II	IV	III
	Кашель	-	-	-	-	I	II
	Відчуття стиснення в грудях, задишка	III	II	IV	II	III	II
Неврологічні симптоми	Легкий/помірний бронхоспазм	II	III	IV	II	III	II
	Тяжкий бронхоспазм	III	III	IV	III	IV	III
	Дихальна недостатність	IV	IV	V	III	V	IV
	Раптова зміна рівня активності	I	-	II	I	-	II
ССС	Пресинкопе (запаморочення, слабкість)	II	-	IV	II	-	II
	Сплутаність свідомості, сонливість	III	-	-	III	-	III
	Страх смерті	III	-	IV	II	-	III
	Втрата свідомості	IV	III	V	III	V	IV
ССС	Раптова релевантна гіпотонія	IV	II	V	III	V	III
	Бліда та в'яла дитина	-	-	-	-	-	III
	Короткий епізод колапсу, синкопе	IV	-	-	III	V	III
ССС	Серцева недостатність, зупинка серця	IV	IV	V	III	V	IV

Рис. 1. Основні розбіжності серед найбільш поширених шкал тяжкості ХА

	I	II	III	IV
Серцево-судинна недостатність, зупинка серця	0	0	0	66
Втрата свідомості	0	0	0	25
Дихальна недостатність	0	0	0	16
Раптова релевантна гіпотензія	0	0	35	83
Сильний бронхоспазм	0	0	31	25
Ангіоневротичний набряк верхніх дихальних шляхів	0	0	31	16
Стридор, «гавкаючий» кашель	0	0	24	16
Блідість, в'ялість	0	0	11	0
Короткий епізод колапсу	0	0	9	50
Сплутаність свідомості, сонливість	0	0	7	8
Страх смерті	0	0	0	0
Повторюване блювання	0	46	24	50
Легкий/помірний бронхоспазм	0	31	10	0
Раптовий повторюваний кашель	0	25	5	8
Судоми, біль у животі	0	11	10	25
Відчуття утрудненого дихання	0	8	15	25
Стиснення в грудях	0	8	5	8
Діарея	0	6	7	0
Раптова зміна рівня активності	0	4	14	8
Пресинкопе	0	3	12	25
Охриплість голосу	0	2	7	0
Ангіоневротичний набряк (не гортані)	63	44	53	58
Генералізована кропив'янка	51	42	51	58
Гіперемія	13	6	15	25
Свербіж	10	6	24	25
Оральний/піднебінний свербіж/поколювання	5	0	3	0
Назальні симптоми	4	14	6	8
Свербіж у горлі	4	4	6	0
Нудота, слинотеча	0	5	5	0

Рис. 2. Теплова карта поширеності симптомів ХА в досліджуваній популяції відповідно до запропонованої системи оцінки тяжкості гострих АР, асоційованих із прийомом їжі

Таблиця. Перелік ознак і симптомів ХА	
Система	Ознаки та симптоми
Шкіра та слизові оболонки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Свербіж шкіри, губ, очей, носа тощо</li> <li>Гіперемія</li> <li>Генералізована кропив'янка</li> <li>Ангіоневротичний набряк гортані</li> </ul>
ШКТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оральний/піднебінний свербіж/поколювання</li> <li>Нудота, гіперсалівація</li> <li>Абдомінальний біль</li> <li>Блювання</li> <li>Діарея</li> </ul>
Верхні дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назальні симптоми</li> <li>Свербіж у горлі</li> <li>Охриплість голосу</li> <li>Відчуття утрудненого дихання без причини</li> <li>Ангіоневротичний набряк верхніх дихальних шляхів</li> <li>Стридор, «гавкаючий» кашель</li> </ul>
Нижні дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кашель</li> <li>Відчуття стиснення у грудях, задишка</li> <li>Легкий/помірний бронхоспазм</li> <li>Тяжкий бронхоспазм</li> <li>Дихальна недостатність</li> </ul>
Неврологічні симптоми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Раптова зміна рівня активності</li> <li>Блідість, в'ялість</li> <li>Пресинкопе, запаморочення, слабкість</li> <li>Сплутаність свідомості, сонливість</li> <li>Страх смерті</li> <li>Втрата свідомості</li> </ul>
ССС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Раптова релевантна гіпотензія</li> <li>Блідість, в'ялість</li> <li>Короткий епізод колапсу, синкопе</li> <li>Серцева недостатність, зупинка серця</li> </ul>

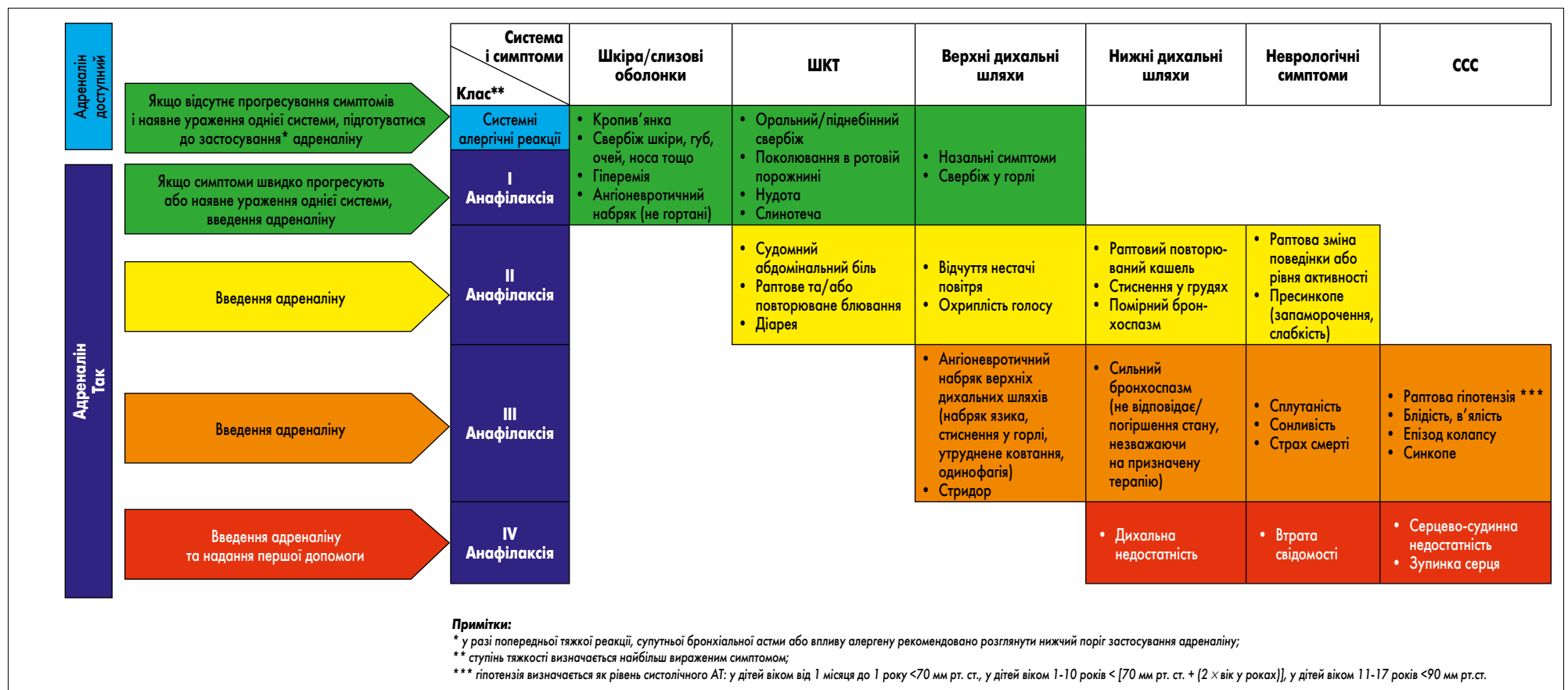


Рис. 3. Система оцінки тяжкості гострих АР, асоційованих із прийомом їжі, з двоетапною моделлю прийняття рішення щодо введення адреналіну

### Створення нової системи оцінювання

Після класифікації всіх симптомів із 259 епізодів ХА за 4-ступеневими шкалами (Muller H.L. [31], Ring J. [30], Sampson H.A. (адаптований) [28], Cox L. [33]) були визначені розбіжності між балами тяжкості на 24,7-70,2%.

Дослідники згрупували всі 29 симптомів (табл.) ХА в 4-етапну теплову карту відповідно до їх клінічної значущості та частоти в реальному житті серед досліджуваної популяції (рис. 2). На основі аналізу теплової карти, клінічної картини та лікування 259 випадків було створено візуальну систему оцінки тяжкості гострих АР харчового походження. Загалом 6 колонок містять симптоми з ураження 6 систем, які задіяні в анафілаксії, а саме: шкіри, ШКТ, верхніх та нижніх дихальних шляхів, ССС і центральної нервової системи. Симптоми поділені на кілька ступенів залежно від їх клінічної тяжкості, починаючи від легких САР до 4 ступенів анафілаксії (рис. 3).

Поширеність симптомів ХА серед досліджуваної популяції з окремими ступенями тяжкості докладно показана на рисунку 3. Ангіоневротичний набряк був найчастішим шкірним симптомом, який спостерігався у 52% реакцій усіх ступенів тяжкості (63, 44, 53 та 58% реакцій I, II, III і IV ступеня відповідно). Серед симптомів ШКТ повторювані епізоди блювання були найчастішими (28% ХА) і виникали у 46, 24 та 50% з реакцією II, III і IV ступеня відповідно. Майже одна третина (31%) АР з ізолюваними симптомами з боку ШКТ та відсутністю шкірних ознак на початку прогресувала до анафілаксії з порушенням дихання

або ССС. Ангіоневротичний набряк був найчастішим (10% ХА) симптомом із боку верхніх дихальних шляхів і виникав у 31 та 16% пацієнтів із реакцією III та IV ступеня відповідно. Верхні дихальні шляхи були залучені в 55,6% реакцій III та IV ступеня. Серед симптомів нижніх дихальних шляхів домінував бронхоспазм (26% ХА), який призводив до дихальної недостатності у 16% реакцій IV ступеня. Симптоми з боку центральної нервової системи спостерігали в 13% випадків ХА і в 50% передували серйозним порушенням роботи ССС, що призвело до 83,3% реакцій IV ступеня. Введення адреналіну було найчастішим у разі АР IV ступеня (58,3%).

Модель рішення щодо введення адреналіну двоетапна. Етап I (адреналін так) охоплює:

- симптоми, що швидко (протягом хвилин) прогресують, навіть слабкі симптоми або з боку однієї системи;
- будь-які симптоми з ураженням більш як однієї системи;
- анафілаксія будь-якого ступеня (I-IV).

Етап 2 (адреналін доступний і підготовлений до використання) обмежується легкими та непрогресуючими САР із ураженням лише однієї системи (шкіри, рота, носа/очей) і без анафілаксії.

### Обговорення

Це перше дослідження, метою якого було створення системи оцінки тяжкості гострих АРАХА, яка базується на анамнезі реальних випадків ХА у педіатричній популяції. Дослідники

згрупували 259 епізодів ХА в 4-етапну теплову карту на основі їх частоти та клінічної значущості.

### Висновки

Значні розбіжності між системами оцінки тяжкості та стратегіями лікування анафілаксії асоціюються з ризиками для пацієнта. Оптиміальна система оцінки тяжкості анафілаксії має бути інтуїтивно зрозумілою для застосування в рутинній клінічній практиці, враховуючи, що ступені тяжкості відображають прогресування захворювання від легкого до летального [60]. У цьому дослідженні запропонована нова візуальна система оцінки тяжкості ХА, заснована на реальній клінічній картині анафілаксії, що передбачає оцінку гострих АРАХА, оцінених у педіатричній популяції. Візуальна система оцінки ХА є корисним інструментом для прийняття клінічних рішень щодо потреби введення/не введення адреналіну в разі розвитку симптомів харчової алергії.

Реферативний огляд статті

L. Blazowski, P. Majak, R. Kurzawa et al. (2021). A severity grading system of food-induced acute allergic reactions to avoid the delay of epinephrine administration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Oct; 127 (4): 462-470. e2. doi: 10.1016/j.anaai.2021.04.015.

Підготувала Анна Хиць

# Проблема хронічної кропив'янки

## Частина 2: фармакологічне лікування, хронічна індукована кропив'янка, кропив'янка в особливих ситуаціях

Продовження. Початок №1(58)-2(59), с. 18

Нещодавні дослідження розширили знання про імунологічні механізми хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК) і ангіоневротичного набряку (АНН) та відкрили можливості для розробки нових методів лікування, спрямованих на конкретні молекулярні мішені захворювання.

**Ключові слова:** хронічна спонтанна кропив'янка, хронічна індукована кропив'янка, антигістамінні препарати, омалізумаб, циклоспорин-А, імунобіологічна терапія

### Комплексні терапевтичні підходи до лікування ХСК і хронічної індукованої кропив'янки

#### Медикаментозне лікування

Лікування хронічної кропив'янки (ХК), а саме поетапний протокол терапії залежно від тяжкості симптомів і відповіді на лікування, описано в різних національних і міжнародних рекомендаціях [5-8]. Проте між Північноамериканськими та міжнародними рекомендаціями є деякі відмінності [9].

#### Антигістамінні препарати

Неседативні H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати (НС АГП) II покоління в міжнародних і Північноамериканських практичних рекомендаціях є ліками першої лінії для лікування ХК, з огляду на їхню відносну ефективність і безпеку. У разі відсутності відповіді на затверджені дози НС АГП дозування можуть бути збільшені вчетверо (2 етап лікування) для підвищення ефективності та без виникнення побічних ефектів [6].

При комбінуванні АГП не спостерігають позитивних терапевтичних ефектів у порівнянні зі збільшенням дози одного

НС АГП [10]. У 40-45% пацієнтів із ХК підвищення дозування АГП може бути неефективним [11, 12]. АГП-резистентні пацієнти з ХК є кандидатами на додаткове лікування (3 і 4 етапи лікування).

Блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну не покращують стан пацієнтів із ХК, тому були вилучені з міжнародних рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO, однак їх досі рекомендують Північноамериканські настанови [6, 7].

#### Омалізумаб

Єдиним біологічним препаратом, який сьогодні схвалений для лікування АГП-резистентних пацієнтів із тяжкою формою ХСК, є омалізумаб (ОМА), моноклональне антитіло (mAb), дія якого направлена на домен Ce3 важкого ланцюга IgE людини, саме на ту ділянку, яка зв'язується з Fc-рецепторами на опастистих клітинах і базофілах. Ефективність і безпека ОМА в пацієнтів із ХСК були підтверджені в подвійних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях і метааналізі [13, 14]. Рекомендована доза ОМА становить 150 мг або 300 мг кожні 4 тижні.

Окрім механізму зв'язування із сироватковим IgE, що призводить до зниження рівня загального та аутоантиген-специфічного IgE, були запропоновані й інші потенційні механізми дії, щоб пояснити ефективність ОМА при ХСК (табл. 1) [15].

Хоча значна кількість пацієнтів достатньо швидко зазначають ефект ОМА (швидкі реакції, через 4-6 тиж), у деяких із них спостерігають сповільнену відповідь на препарат (12-16 тиж). Для класифікації пацієнтів (з повною чи частковою відповіддю на лікування або з відсутністю відповіді) використовують оцінку активності перебігу кропив'янки 7 (UAS7).

Дослідники зацікавлені в ідентифікації біомаркерів, які дадуть можливість передбачити клінічну відповідь на ОМА. Наприклад, позитивний результат аналізу вивільнення гістаміну з базофілів (BHRA), позитивний шкірний тест з аутологічною сироваткою (ASST) і наявність еозинопенії визначають повільну або погану відповідь, тоді як більша експресія FcεRI, відсутність сироваткової стимульованої активності експресії CD203c на базофілах, високі рівні загального сироваткового IgE, зниження рівня в плазмі D-димеру та IL-31 в сироватці – швидшу або кращу відповідь [16].

#### Циклоспорин-А

Циклоспорин-А (CsA) є альтернативним препаратом, ефективним у пацієнтів, резистентних до лікування ХСК [17, 18]. CsA – імуносупресивний препарат, який пригнічує Т-хелперні клітини, блокуючи вироблення запальних цитокінів. Комплекс CsA і циклофіліну інгібує фосфатазну активність кальциневрину, тим самим пригнічуючи транскрипцію генів цитокінів (інтерлейкін-2 (IL-2), IL-3, IL-4), фактора некрозу пухлини-α (TNF-α) і вивільнення гістаміну, лейкотрієну та простагландину опастистими клітинами та базофілами *in vitro* та *in vivo*, а також призводить до зниження рівня IL-2R, IL-5 та TNF-α в сироватці крові.

Для лікування пацієнтів з АГП-резистентною ХК, які не реагують на ОМА (15-20% від загальної кількості), застосовують CsA – альтернативний препарат, ефективність якого доведена в подвійних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [17, 18].

Частота відповіді на стандартне для дорослих дозування CsA 4 мг/кг/добу в пацієнтів із ХСК становить 60-70% [19, 20].

Попри вищесказане, деякі вчені зазначили, що завдяки CsA контролю ХК вдається досягти лише в 26-33% пацієнтів [17-21]. Згідно з метааналізом частота реакції на препарат у пацієнтів становить 54%, 66% і 73% на 4-му, 8-му і 12-му тиж відповідно [22]. Деякі лікарі віддають

перевагу інгібіторам кальциневрину для лікування тяжкої форми ХК, а також як препарату допоміжної терапії при ХСК, що важко контролюється [23, 24].

Згідно з гіпотезами клініцистів показниками дерматологічного індексу якості життя (DLQI), симптомами, а також результатами ретроспективного паралельного дослідження, проведеного у Сполученому Королівстві, краща відповідь на лікування спостерігалася в когорті, яка отримувала ОМА, ніж у групі пацієнтів, яка отримувала CsA [25].

Є ймовірність виникнення побічних ефектів (підвищення артеріального тиску (АТ), нефротоксичність, головний біль, нудота, біль у животі та інфекції). Тому кожні 6 тиж рекомендується проводити ретельний контроль АТ, функції нирок і рівня CsA [26].

Пацієнти з позитивними тестами активності базофілів (ВАТ) та вивільнення гістаміну з базофілів (BHRA) краще реагують на лікування CsA [27, 28]. Короткий і тяжкий від початку захворювання перебіг визначають успішну відповідь на лікування CsA, тоді як вихідні рівні D-димеру демонструють суттєву негативну кореляцію з відповіддю на CsA, тому D-димер є корисним маркером активності захворювання та моніторингу клінічної відповіді на лікування CsA (табл. 2) [29-31]. Проте Култанан та співавт., провівши метааналіз, не змогли віднайти надійні практичні лабораторні біомаркери, які вказували б на сприятливу відповідь на лікування CsA [32].

#### Альтернативні недоказові методи лікування

Раніше для лікування рефрактерної форми ХСК використовували різні додаткові лікарські засоби. Нині ці препарати не рекомендують до застосування, оскільки вони не проходили контрольовані дослідження, інформація про результати їх застосування отримана з неофіційних джерел, а також через залучення невеликої когорти пацієнтів.

Однак деякі спеціалісти продовжують використовувати ці препарати «не за призначенням» для пацієнтів із тяжким перебігом, які не реагують на терапію.

#### Біологічні речовини та малі молекули на етапі досліджень

ОМА – єдиний біологічний препарат, який наразі схвалений регулюючими органами для лікування помірної та тяжкої АГП-резистентної ХК. Значимо, що нині в пацієнтів із ХК досліджують інші біологічні препарати та молекули [16]. Серед них: імуноглобуліни для внутрішньовенного введення, інгібітори TNF-α (етанерцепт, адаліумаб, інфліксимаб), інгібітори IL-1 (анакіра, рилонацепт, канакіумаб), анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб), анти-siglec-8 (AK002), анти-TSLP (тезепелумаб), анти-IL-4Rα (дупілумаб, пітракіра, AMG-317, анти-IL-5/IL-5Rα (меполізумаб, реслізумаб,

Таблиця 1. Механізми дії ОМА в разі ХСК

- Зниження рівня IgE в сироватці крові
- Дисоціація зв'язування IgE – FcεRI
- Зниження кількості рецепторів IgE на мембранах опастистих клітин і базофілів
- Зменшення дегрануляції опастистих клітин / базофілів
- Відновлення базопенії та покращення функції рецепторів IgE базофілів
- Зниження активності анти-FcεRI та анти-IgE IgG-автоантитіл
- Зниження рівня IgE-автоантитіл

Таблиця 2. Майбутні варіанти лікування пацієнтів із ХСК, націлені на опастисті клітини

Механізм дії	Потенційні мішені	Лікарські засоби
Препарати, які пригнічують дію сигналів активації та кількість опастистих клітин	IgE	Лігелізумаб
	IL-25	-
	IL-33	-
	TSLP	-
	Фактор стовбурових клітин	-
	IL-4	Дупілумаб
	IL-5	Меполізумаб, Бенралізумаб, Реслізумаб
	C5a	-
Препарати, що пригнічують внутрішньоклітинні шляхи активації та дегрануляцію опастистих клітин	Рецептор X2, зв'язаний із G-білком	-
	Інгібітори тирозинкінази Брутона	Фенебрутиніб, LOU064
Препарати, які пригнічують опастисті клітини через гальмівні рецептори	Інгібітор селезінкової тирозинкінази	GSK2646264
	Siglec-8	Антолімаб (анти-siglec-8)
	CD200R1	анти-CD200R1 (Ly3454738)

бенралізумаб), анти-IL-13 (антукізумаб, лебрикізумаб, тралокінумаб), анти-IgE (лігелізумаб), анти-NK-1R (атрепітант, традипітант, серлопітант, AST-308, IMA-026, CNTO 5825, GSK679586, QAX576, анти-C5a (екулізумаб), анти-b4-інтегрин (наталізумаб), анти-a4b-інтегрин-7 (ведолізумаб), анти-b7-інтегрин (RhuMabb7), модулятор коштимуляції Т-клітин (абатацепт), антагоніст CRTh2 [AZD1981], інгібітори ВТК (GDC0853, фенебрутиніб, LOU064), інгібітор СуК (GSK2646234), анти-IL-33, анти-IL-25, фактор протистовбурих клітин, антигістамінний HR4 (JNJ777120) [16, 33, 34-38, 39-41].

#### Лікування особливих станів, пов'язаних із кропив'янкою

Клінічними станами, пов'язаними з кропив'янкою, є автозапальні синдроми та різні форми уртикарного васкуліту. Один із них, синдром Шніцлера, характеризується гіперостозом, лімфаденопатією, переміжною лихоманкою та моноклональною гаммапатією IgM. Зазвичай для лікування цього синдрому застосовують АГП II покоління і системні глюкокортикостероїди (ГКС), а також імуномодулятори й імуносупресори, такі як анти-IL-1 (анакинра або канакінумаб) [42-44]. Канакінумаб призначали пацієнтам із періодичним синдромом, пов'язаним із кріопірином, і при уртикарному васкуліті [45, 46].

#### Клінічні випадки ХІК

ХІК спричинюється специфічними подразниками навколишнього середовища. Різні підтипи цієї форми кропив'янки виникають після впливу специфічного і відтвореного чинника (табл. 3).

ХІК може бути зумовлена різними факторами, як-от: холод (холодова кропив'янка), тепло (теплова кропив'янка), тиск (кропив'янка сповільненого типу від тиску), сонячне опромінення (сонячна кропив'янка), вода (аквагенна кропив'янка), вібрація (вібраційна кропив'янка), а також контактна і холінергічна кропив'янка. Детально зібраний анамнез дасть спеціалісту змогу запідозрити діагноз ХІК, а також призначити спеціальні тести, які допоможуть визначити етіологію захворювання в конкретного пацієнта. Остаточний діагноз ґрунтується на анамнезі пацієнта та результатах аналізів [48-51].

#### Холодова кропив'янка

Пацієнти з холодовою кропив'янкою в анамнезі зазначають появу пухирів після впливу холоду, переохолодження або зігрівання шкіри. Ці пухири зазвичай з'являються впродовж декількох хвилин і залишаються на поверхні шкіри приблизно годину. Провокаційну пробу проводять, прикладаючи кубик льоду до долонної поверхні передпліччя впродовж 5 хв (брати до уваги поріг чутливості пацієнта). Досліджувану ділянку потрібно перевірити через 10 хвилин. Позитивною вважається реакція, яка характеризується появою пухирів і запалення в місці контакту з льодом. Ця реакція часто супроводжується свербіжем і/або відчуттям печіння. За можливості пацієнтам із позитивним результатом тесту потрібно проводити визначення порогу.

Для визначення температурного порогу в пацієнтів із холодовою кропив'янкою можна використовувати комерційний пристрій TempTest. Температурний поріг – це найвища температура, яка спричинює позитивну реакцію, таким чином проінформований пацієнт може уникнути загрозливих для життя ситуацій. Якщо пристрій TempTest недоступний, можна застосувати тест із використанням кубика льоду для визначення порога часу стимуляції, найкоротшої тривалості впливу холоду, що спричиняє позитивну реакцію. Пороговий час стимуляції кубиками льоду менш ніж 3 хв асоціюються з більшою активністю захворювання.

#### Пацієнт із підозрою на симптоматичний дермографізм

Дермографізм, або «написи на шкірі», є найпоширенішою формою фізичної кропив'янки. Виникає внаслідок різної сили натискання на шкіру. Виділяють симптоматичний дермографізм, який є його окремою клінічною формою, у разі якої в пацієнта спостерігають, крім звичайних пухирів, що утворюються при проведенні по шкірі, свербіж і/або печіння шкіри. Пацієнту можна встановити такий діагноз за наявності в анамнезі свербіжу без видимих ознак висипу, за яким слідє поява лінійних висипань, за описом чи фотографіями. Провокація проводиться шляхом проведення по шкірі верхньою частиною ручки із сильним натиском. Поява лінійного пухири без свербіжу свідчить про простий дермографізм.

Пухир, що супроводжується свербіжем і пальпується вздовж лінії прикладення сили впродовж 10 хв після провокації, є проявом симптоматичного дермографізму. На ринку є дермографометри, які забезпечують точніше тестування.

#### Пацієнт із підозрою на холінергічну кропив'янку

Холінергічна кропив'янка може бути спровокована фізичними вправами, пасивним зігріванням, емоційним стресом, гострою їжею. Пацієнт зазвичай зазначає появу папульозного висипу, що супроводжується короточасним виникненням дрібних пухирів, з більшою площею вираженої гіперемії; симптоми зберігаються на шкірі від 15 хв до години. Пасивне нагрівання, наприклад гарячі ванни, є поширеним тригером холінергічної кропив'янки. Провокаційний тест проводять за допомогою помірних фізичних навантажень. Використання теплового одягу і/або перебування в теплому приміщенні може полегшити проведення тесту. Пацієнт має виконувати фізичні вправи, використовуючи стандартизований протокол, що відповідає віку та загальному стану здоров'я пацієнта. Поява характерного для холінергічної кропив'янки висипу під час фізичного навантаження або впродовж 10 хв після його закінчення підтверджує діагноз.

#### Пацієнт із підозрою на кропив'янку сповільненого типу від тиску

Цю форму кропив'янки треба підозрювати в пацієнтів із висипом і свербіжем у місцях тиску, наприклад ремнями, лямками бюстгальтера і верхніми частинами шкарпеток. Ці пацієнти також можуть мати в анамнезі кропив'янку після їзди на велосипеді, носіння тісного одягу або спирання рук, наприклад, на відкрите вікно автомобіля. Традиційним тестом для визначення описаного типу кропив'янки є тест із мішком із піском, який прикріплюють до ремня, а потім до передпліччя, плеча або стегна на 15 хвилин. У цих місцях спостерігають упродовж наступних 24 год за появою еритеми чи пухирів. Цей тест не стандартизований, і тому останнім часом ведуться спроби зробити його інформативнішим за допомогою обтяжених стрижнів.

#### Пацієнт із підозрою на вібраційну кропив'янку

Пацієнти зазначають появу свербіжу і висипу після впливу джерел вібрації, таких як ручні шліфувальні машини. Деякі пацієнти скаржаться на появу симптомів кропив'янки під час керування автомобілем. Вихровий вібратор є пристроєм, за допомогою якого можна встановити діагноз вібраційної кропив'янки. Пацієнт упродовж 10 хв тримає долонну поверхню передпліччя прикладеною до вихрового вібратора, що

працює в режимі 1000 об./хв. Після тесту ділянку оглядають.

#### Пацієнт із підозрою на сонячну кропив'янку

Пацієнти із сонячною кропив'янкою зазвичай мають в анамнезі висип або еритему на відкритих ділянках шкіри, які з'являються впродовж декількох хвилин після перебування під прямими сонячними променями. Приблизно 16% пацієнтів спостерігають появу висипу на ділянках шкіри, закритих одягом. Пацієнти можуть реагувати на різну довжину хвилі світла, причому найпоширенішим є сонячне випромінювання, але також може бути спектра УФ-А і/або УФ-В [47].

#### Лікування ХІК

Першим кроком профілактики і лікування фізичної кропив'янки є виявлення і запобігання дії провокувального чинника. Симптоматична фармакотерапія першої лінії охоплює неседативні АГП, починаючи зі стандартного дозування з наступним його збільшенням учетверо в разі нездовільної відповіді, і/або альтернативні препарати (омалізумаб, циклоспорин) як додаткові лікарські засоби [48-54].

Індукція толерантності шляхом прогресувального контрольованого тривалого впливу подразника застосовується при холодовій, тепловій і сонячній кропив'янці [55-57].

#### Кропив'янка в особливих ситуаціях: дитячий вік, вагітність, імунодефіцити

Гостра кропив'янка (ГК) частіше спостерігається в дітей і найчастіше спричинюється вірусними інфекціями, такими як інфекції верхніх дихальних шляхів. Харчові алергени (яйця, молоко, соя, арахіс і пшениця) можуть зумовлювати IgE-опосередковану кропив'янку в малюків раннього віку, а в дітей старшого віку найпоширенішими харчовими алергенами є риба, морепродукти та горіхи. Іншими причинами є підвищена чутливість до НПЗП і антибіотиків, а також укусів комах, наприклад комарів [58, 59]. Діагностика алергії в дітей із ГК необхідна для уникнення помилкового віднесення дітей до категорії алергіків [60]. Поширеність ХК у дітей становить менш ніж 1%, суттєвої різниці між жіночою і чоловічою статтю не виявлено [61].

За даними Netchiporouk та співавт., найпоширенішим типом ХК у дитинстві є ХСК (у 78% пацієнтів), у 22% виявляють фізичну кропив'янку [62]. У дітей кропив'янка зазвичай проявляється одноразовим гострим епізодом, який може тривати від декількох днів до тижнів, тоді як у невеликої частини пацієнтів ГК переходить у ХК [63].

ГК потрібно диференціювати з анафілаксією, вірусними інфекціями і реакціями, подібними до сироваткової

Підтип	Тригер	Поширеність серед пацієнтів із ХІК
Фізична кропив'янка		
Дермографізм	Тертя	Дорослі 50-78% Діти 38%
Холодова кропив'янка	Холод	Дорослі 8-37% Діти 9-14%
Кропив'янка сповільненого типу від тиску	Тиск	Дорослі 3-20% Діти 3-9%
Сонячна кропив'янка	Світло	Рідко
Теплова кропив'янка	Тепло	Рідко
Вібраційна кропив'янка	Вібрація	Рідко
Інші		
Холінергічна кропив'янка	Тепло тіла	Дорослі 6-13% Діти 19%
Контактна кропив'янка	Контакт зі специфічним для кропив'янки тригером	Рідко
Аквагенна кропив'янка	Вода	Рідко

Таблиця 4. Диференційна діагностика ГК в дітей

Анафілактичний шок: приблизно 80% пацієнтів зазначають кропив'янку як клінічну ознаку; епінефрин показаний, якщо уражені принаймні 2 системи органів
Вірусна інфекція: може бути пов'язана з «багатоформною кропив'янкою»: стан поліпшується після завершення інфекційного процесу
Реакції, подібні до сироваткової хвороби (SSLR): екзімозні вогнища з великими бляшками на шкірі. Можуть спостерігатися набряки рук і ніг, а також лихоманка, нездужання, біль у животі, головний біль і діарея, які виникають через 1-3 тиж після дії певного препарату
АГП, жарознижувальні та – у деяких випадках – пероральні ГКС треба призначати при лікуванні SSLR і багатоформної кропив'янки

Продовження на стор. 16.

# Проблема хронічної кропив'янки

## Частина 2: фармакологічне лікування, хронічна індукована кропив'янка, кропив'янка в особливих ситуаціях

Продовження. Початок на стор. 14.

хвороби [64] (табл. 4). У педіатричній практиці не було виявлено маркерів, за допомогою яких визначався б перебіг захворювання [65].

Першим кроком у лікуванні пацієнта з кропив'янкою є виявлення потенційних тригерів і запобігання їх впливу [58]. Для діагностики кропив'янки використовують загальний аналіз крові, визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) або рівня С-реактивного білка (СРБ) [66]. Наявність аутоімунітету типу ІІ, який має місце приблизно в 40% дітей із ХК, можна підтвердити за допомогою ASST або тесту на вивільнення гістаміну з базофілів [67,68].

Початковим етапом фармакологічного лікування ХК у дітей є АГП ІІ покоління. Згідно з рекомендаціями EAACI/EDF/WAO дозу АГП ІІ покоління необхідно збільшити в 4 рази, якщо стандартна доза виявляється неефективною.

Застосування цетиризину в підлітків і дорослих може спричинити сонливість і зниження працездатності. Інші АГП ІІ покоління, наприклад біластин, призначають у дозах, вищих за стандартні. Для визнання безпечної застосування високих доз АГП ІІ покоління в дітей необхідно провести додаткові дослідження [64].

Для внесення відповідних рекомендацій у чинні гайдлайни все ще є потреба в широкомасштабних дослідженнях із метою визначення оптимальної дози і тривалості лікування омалізумабом у дітей із ХСК. Згідно з результатами

досліджень 150 і 300 мг омалізумабу, що застосовують 1 раз на місяць упродовж 6 міс, достатньо для контролю перебігу ХСК [68]. Деякі дослідження демонструють ефективність прийому циклоспорину в дітей. Порушення функції нирок і моніторинг рівня крові можуть бути перешкодою для застосування цього препарату [69]. У пацієнтів із тяжкими загостреннями застосування пероральних ГКС рекомендовано в дозі 0,5-1 мг/кг упродовж 5-7 днів [70].

### Вагітність

Оскільки кропив'янка не є загрозливим для життя станом, усім вагітним жінкам не варто призначати лікування. Однак кропив'янка може впливати на якість життя пацієнта. АГП ІІ покоління залишаються препаратами вибору через відсутність седативного ефекту [71]. Для досягнення контролю захворювання може знадобитися збільшення дози в 4 рази вище рекомендованої з двотижневими інтервалами [6].

У разі тяжких загострень можуть знадобитися короткі 3-денні курси пероральних ГКС. Але підтримувальні дози системних ГКС не показані для лікування кропив'янки у вагітних [6].

АГП І покоління не рекомендують при грудному вигодовуванні через їх потрапляння в грудне молоко, тому застосування АГП ІІ покоління є безпечнішим [72].

Щодо омалізумабу, немає доказів підвищеного ризику розвитку серйозних

вроджених аномалій у дітей при прийомі цього препарату вагітними, які отримували омалізумаб, якщо порівнювати з когортною, що не отримувала препарат [73].

### Імунодефіцити

Первинні імунодефіцитні захворювання (ПІЗ) є гетерогенною групою спадкової патології, спричиненою мутаціями в генах, що кодують функціональні білки імунних клітин. Припускається, що в усьому світі 6 млн людей живуть із ПІЗ [73]. Вони проявляються симптомами аутоімунітету, автозапалення, злоякісних новоутворень і алергічних захворювань [74].

Ушкодження шкіри можуть бути клінічними проявами ПІЗ. Наприклад, тяжка форма ХК спостерігається у деяких пацієнтів з імунодефіцитом і автозапальними синдромами, тому такі стани потрібно диференціювати від інших фенотипів ХК [75].

У пацієнтів із рецидивами кропив'янки, що тривають від декількох місяців до декількох років, потрібно підозрювати імунодефіцит і автозапальні синдроми. ХК у таких пацієнтів зазвичай асоціюється з іншими симптомами запалення, як-от лихоманка, артрит, серозит, гепатоспленомегалія, ураження очей і/або неврологічні захворювання. Інфекцію або злоякісне новоутворення треба диференціювати за допомогою відповідних досліджень [76] (табл. 5).

De Wit та співавт. провели систематичний пошук у 5030 пацієнтів і виявили

широкий спектр шкірних захворювань при 30 різних типах ПІЗ [77-80]. Кропив'янка може спостерігатися в пацієнтів із комбінованим імунодефіцитом із супутніми або синдромними ознаками, переважно дефіцитом антитіл, захворюваннями, пов'язаними з порушеннями імунної регуляції, поліендокринопатією, ентеропатією, Х-зчепленим синдромом, вродженими дефектами кількості або функції фагоцитів, автозапальними порушеннями та дефіцитом комплементу [81].

### Висновки

Поширеність ХК серед світової популяції коливається від 0,1 до 1,0%. При цьому захворювання часто значуще знижує якість життя пацієнтів, а витрати на хворобу для системи охорони здоров'я можуть бути чималими. Останніми роками розуміння патофізіології захворювання покращилось, що спонукало науковців досліджувати нові препарати, особливо біологічні, для застосування в пацієнтів із тяжкою рефрактерною кропив'янкою. У розвитку симптомів беруть участь кілька типів клітин, переважно мастоцити, базофіли, еозинофіли, Т- і В-лімфоцити, а також епітеліальні й ендотеліальні клітини. Припускається, що порушення регуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і аутоімунні реакції відіграють важливу роль в активації мастоцитів/базофілів. Це призводить до вивільнення медіаторів запалення в шкірі, що, своєю чергою, сприяє появі набряків і власне АНН.

Згідно з медичними даними, у 58,5% (394 з 673) пацієнтів спостерігався АНН, пов'язаний із ХСК, тоді як у 41,0% хворих симптоми кропив'янки не спричинювалися тригерами (ХСК), хоча в деяких із них можна було запідозрити й довести вплив зовнішніх факторів, переважно фізичних (ХІК). Також доречно зазначити, що в деяких пацієнтів може спостерігатися комбінована картина ХСК і ХІК [82].

Нині виявлено біомаркери, які є корисними для прогнозування перебігу ХК і відповіді на різні види лікування. Але клініцисти мають дотримуватися рекомендацій, використовувати перевірені результати на основі оцінки пацієнтів і призначати ліки з доведеною ефективністю і безпекою.

Найближчим часом для лікування тяжкої та рефрактерної форм ХК почнуть застосовувати нові біологічні препарати і малі молекули, які нині перебувають на стадії досліджень.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті M. Sanchez-Borges et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. World Allergy Organization Journal. 2021.

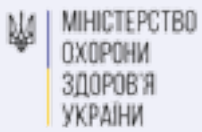
Переклад з англ. Дарина Павленко

Друкується в скороченому обсязі, повну версію дивіться: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(21\)00027-2/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(21)00027-2/fulltext)

Таблиця 5. Прояви кропив'янки при первинних імунодефіцитних захворюваннях

Первинне імунодефіцитне захворювання	Задokumentована кропив'янка	Кількість засвідчених випадків	Поширеність шкірних хвороб (%)
Комбіновані імунодефіцити із супутніми або синдромними ознаками			
Автосомно-домінантний гіпер-IgE-синдром	Кропив'янка	13/82 [82]	15,9%
Переважаючий дефіцит антитіл			
Х-зчеплена агаммаглобулінемія	Кропив'янка	2/23 [83]	8,7%
Загальний варіабельний імунодефіцит	Кропив'янка	1/28 [83]	3,6%
Селективний дефіцит IgA	Кропив'янка	5/23 [84]	21,7%
	Алергічна кропив'янка	4/123 [85]	3,3%
	ХСК	17/347 [86]	4,9%
Хвороби, пов'язані з порушенням регуляції імунної системи			
Аутоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія	Загострення кропив'янки	23/35 200 [87]	8,6%
Порушення регуляції імунної системи, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром	Висип, характерний для кропив'янки	2/22 [88]	9,1%
Дефіцит аденози-дезамінази 2	Висип, подібний до кропив'янки	1/8 [89]	12,5%
Вроджені дефекти кількості або функції фагоцитів			
Хронічна гранулематозна хвороба	Кропив'янка	1/48 [90]	2,1%
Автозапальні захворювання			
Дефіцит антитіл, пов'язаний із PLCG2, та імунна дисрегуляція	Холодова кропив'янка	36/37 [91]	100%
Синдром Макла-Уельса	Загострення рекурентної кропив'янки	2/6 [92]	33,3%
	Кропив'янка	8/8 [93]	100%
	Холодова кропив'янка	14/29 [94]	48,3%
Мультисистемне запальне захворювання новонародженого	Кропив'янка	8/8 [93]	100%
Дефіцит комплементу			
Дефіцит C2	Хронічна кропив'янка	2/47 [95]	4,3%





# COVID-19 чи туберкульоз: як не сплутати

**Коронавірусна хвороба COVID-19 і туберкульоз (ТБ) мають схожі симптоми. Обидва захворювання характеризуються важкими наслідками для життя та здоров'я людини, тому варто знати, як їх відрізнити та коли звертатися за медичною допомогою.**

✓ Зазвичай ТБ не проявляється швидко: початок захворювання може розтягнутися на кілька тижнів, а інколи – місяців. COVID-19 притаманний гострий перебіг протягом тижня та загальна тривалість приблизно два тижні.

✓ У хворого на ТБ може спостерігатися зниження працездатності та загальна втомлюваність. У пацієнтів із COVID-19 усе залежить від тяжкості захворювання. Водночас коронавірусна хвороба може супроводжуватися вираженою лихоманкою. При легкій формі – до 38 °С, при важкій – понад 38 °С. У разі ТБ спостерігається незначне підвищення температури тіла до 37-37,2 °С, у разі важких форм – виражена лихоманка.

Для останнього також характерна підвищена пітливість уночі та зниження маси тіла без «визначеної» причини. Для COVID-19 ці прояви не характерні.

✓ А ось головний біль, нежить, закладеність носа, біль у горлі та м'язах – усе це можливі симптоми коронавірусної хвороби. При COVID-19 також може бути постійний сухий кашель; якщо ж у людини ТБ, то кашель може тривати понад 2 тижні та, як правило,

з мокротинням. Також для коронавірусної хвороби характерне спотворення смаку і/чи запаху або повна втрата їх сприйняття.

✓ Задишка є симптомом обох захворювань, проте може мати різні особливості. Зокрема, при ТБ вона може виникати під час фізичного навантаження. Також задишка може спостерігатися в разі важких поширених форм ТБ зі значним враженням легеневої тканини. Для COVID-19 вона не характерна лише при легкій формі перебігу, але може з'являтися при середній і важкій формі.

✓ Також на тлі важкої форми COVID-19 може початися кровохаркання. У разі ТБ цей симптом спостерігається при важких поширених формах хвороби зі значним ураженням легеневої тканини.

✓ Окрім того, для важких форм коронавірусної хвороби може бути характерна зміна психічного стану людини.

У будь-якому разі завжди варто консультуватися із лікарем і не встановлювати собі діагнози самостійно.



## МОЗ та Глобальний фонд обговорюють напрями співпраці у протидії ВІЛ та ТБ

Міністерство охорони здоров'я України та Глобальний фонд обговорили ключові напрями співпраці щодо забезпечення стійкої відповіді на епідемії ВІЛ і ТБ в Україні в умовах військової агресії російської федерації та післявоєнний період. Обговорення проходили у форматі Національних консультацій, в яких беруть участь різні ключові партнери, донори та виконавці.

За словами **міністра охорони здоров'я України Віктора Ляшка**, Глобальний фонд завжди був основним партнером у протидії ВІЛ та ТБ, і Україна була і залишається одним із лідерів і зразків ефективного партнерства в побудові та реалізації програм за підтримки міжнародних партнерів.

Однак сьогодні роль фонду ще важливіша, адже це не лише підтримання окремих напрямів і програм, а й без перебільшення комплексне підтримання всієї системи охорони здоров'я.

«До початку 2022 року ми могли проводити тривалі консультації, працювати в групах, пілотувати напрями та тестувати ініціативи на життєздатність. Сьогодні в нас немає такої можливості. Адже через повномасштабну війну країна перейшла на воєнні рейки, як і система охорони здоров'я. Саме тому і наша робота з міжнародними партнерами та взаємодія всередині країни між виконавцями має перейти на воєнний формат. Ми вже досягли значного прогресу в цьому напрямі, оскільки основні реципієнти в тісній взаємодії з міністерством, регіонами, а також волонтерськими організаціями взяли на себе всі виклики і налаштували роботу в умовах війни, переглянувши пріоритети та запустивши нові напрями роботи. За що ми їм дуже вдячні», – зазначив В. Ляшко.

За результатами засідання Національної ради від 22 вересня 2022 року вже було представлено та погоджено потреби країни. Через війну деякі зміни вже передбачені в бюджеті країни на 2023 рік, зокрема одним із викликів є скорочення витрат на охорону здоров'я в той час, коли система та населення, навпаки, потребуватимуть додаткових інвестицій.

Саме тому можливість розвантаження бюджету сфери охорони здоров'я, завдяки міжнародній співпраці, оптимізує та покриває прогалини до кінця наступного року, а також визначить практичні й чіткі підходи до подальшого формування потреб країни після війни.

Глава МОЗ наголосив, що Україна потребуватиме підтримання та єдності ще не один рік, адже навіть після перемоги триватиме відбудова та надолуження втраченого.

«Україна довела, що вона здатна зберігати відданість глобальним цілям протидії ВІЛ та ТБ, власними зусиллями розширювати програми, забезпечувати перехід на державне фінансування. Ми без сумніву повернемося до цього після перемоги. Однак зараз перед нами стоїть непросте завдання – знайти баланс між нагальними потребами, які актуалізує війна, та продовжити інвестиції в майбутнє. Міністерство, як і уряд, разом із нашими партнерами займається цим вже майже вісім місяців. Жодне рішення не приймається без того, щоб оцінити, наскільки воно життєздатне, наскільки комплексне і наскільки відповідає стратегічному баченню країни, – сказав Ляшко. – У рамках Національної консультації розпочинається діалог на рівні країн із підготовки нового національного запиту до Глобального фонду на фінансування програм у сфері ВІЛ та ТБ на 2024-2026 роки, тому нам потрібно додати до цього підходу велику порцію практичності та реальної доцільності в цей надскладний час».

Крім того, міністр зазначив, що сьогодні всі напрями роботи мають відповідати стратегії відновлення та розвитку системи охорони здоров'я, а також підтримувати створення єдиного медичного простору, забезпечення універсального доступу до пацієнта та підвищення якості послуг.

Нагадаємо, Глобальний фонд системно надає підтримку Україні. Так, було виділено 15 млн доларів із надзвичайного фонду, також на боротьбу з коронавірусною інфекцією – 6 млн доларів і додаткові 5,5 млн доларів – на закупівлю антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів.

Загалом додаткове фінансування Глобального фонду склало 26,5 млн доларів. Найближчим часом очікується підтвердження подальших інвестицій розміром 88 млн доларів на протидію наслідкам пандемії коронавірусної інфекції та збереження потенціалу системи до реагування на глобальні виклики.

## Вакцини проти COVID-19, ТБ, дифтерії і правця – допомога партнерів

І на дев'ятому місяці повномасштабної війни в Україні МОЗ продовжує отримувати медичну гуманітарну допомогу від партнерів

Цього разу допомога медичній галузі України надійшла від: окремо Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) та Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) у колаборації з глобальною ініціативою, спрямованою на рівний доступ до вакцин проти COVID-19, COVAX; Уряду Греції;

Урядового агентства стратегічних резервів у Польщі; благодійної організації зі США Direct Relief; фармацевтичної компанії з Великої Британії Amaha; Help Ukraine Center, який залучає гуманітарну допомогу з усього світу і транспортує її до України.

Допомогу передано у вигляді:

- 190 тис доз вакцини БЦЖ (проти ТБ);
- 60 тис доз вакцини Пентаксим (зокрема, для профілактики дифтерії, правця, кашлюку);
- 50 тис доз вакцини Comirnaty (проти COVID-19);
- 52 палет лікарських засобів;
- 13 палет Такролімусу і Піроксикаму;
- 261 палети захисних костюмів.

«З новими ракетними ударами росії по Україні міжнародні партнери демонструють, що вони з нашою країною стільки, скільки буде потрібно, – аж до перемоги. На всіх фронтах, медичному зокрема, за що ми дуже вдячні!» – зазначила **заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич**.

## В Україні розширюють можливості діагностики ТБ в дітей

Рік тому в 12 областях розпочалося впровадження пілотного проекту щодо розширення тестування дітей для виявлення ТБ на платформі GeneXpert – і вже є перші результати. «Пілот» втілюється за сприяння проекту USAID «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні» та фахівців організації PATH.

Із розвитком молекулярно-генетичних методів діагностики та впровадження GeneXpert розширюється і можливість використання різних біологічних матеріалів для тестування, зокрема й альтернативних зразків. У січні 2020 р. ВООЗ схвалила дослідження фекалій як альтернативного зразка для діагностики ТБ у дітей та у зведених настановах із діагностики ТБ рекомендує проводити дослідження на платформі GeneXpert. Згідно з останніми оновленими рекомендаціями ВООЗ щодо ведення випадку ТБ у дітей та підлітків, фекалії рекомендовано використовувати як діагностичний матеріал для підтвердження діагнозу ТБ, використовуючи картриджі Xpert MTB/RIF Ultra.

Для втілення «пілоту» фахівці проекту в партнерстві з фахівцями Центральної референс лабораторії з діагностики туберкульозу МОЗ України провели велику підготовчу роботу: розробили протокол «Впровадження та розширення тестування на платформі GeneXpert з використанням фекалій в якості альтернативного зразка з метою діагностики туберкульозу в дітей», критерії включення дітей, алгоритм обстеження, форми направлення, журнал обліку, інструкції для батьків (опікунів) / медичного персоналу щодо збору та зберігання зразка. Усі документи були надруковані і доставлені в регіони разом із закупленими витратними матеріалами для діагностики.

Першими розпочали й отримали результат фахівці Кіровоградщини. Для цього експерти проекту надавали консультації фтизіопедіатрам і лабораторним фахівцям пілотних областей під час регулярних щомісячних зустрічей онлайн.

За рік впровадження пілоту було досліджено 168 проб від дітей (84 дівчинки та 84 хлопчики). Отримано 18 (10,7%) позитивних результатів, з яких у 8 дітей діагноз підтверджено лише цим методом.

Незалежно від результату тесту практика демонструє, що дитячі педіатри мають можливість використовувати альтернативний біологічний матеріал для бактеріологічного підтвердження відповідного діагнозу.

Без зайвих болісних для дітей маніпуляцій, без переживань батьків через неприємні методи отримання проби мокротиння, без зайвого навантаження для медичного персоналу. Головне – професіоналізм і чітке слідування розробленому в рамках проекту алгоритму та протоколу впровадження тестування на платформі GeneXpert.

Важливо, щоб будь-який інноваційний підхід не обмежувався тільки проектом. Усе більше областей, крім тих, де працює проект, освоюють цю методику, а із серпня 2022 року, за інформацією Центру громадського здоров'я, нову методику почали використовувати в усій країні.

Фахівці проекту й надалі надаватимуть підтримку регіональним партнерам у впровадженні інноваційних підходів до діагностики та лікування ТБ.

Нагадаємо, що приблизно 29% нових випадків ТБ не діагностуються і захворювання вчасно не розпізнається, особливо в дітей і людей, які живуть із ВІЛ.

Такі пацієнти часто мають неспецифічні ознаки та симптоми захворювання, і лабораторне підтвердження навряд чи можливе через труднощі з виділенням мокротиння. Деяким людям, особливо дітям, важко самостійно здати мокротиння для аналізу. Альтернативні методи отримання проби мокротиння є досить неприємними або навіть болючими для людини і зазвичай недоступні у закладах первинної медичної допомоги.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua/>, <https://www.phc.org.ua/>

# Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

## Зупиняйтесь немає причин!

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ\*

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

Детальніше на сайті



**Бетадин®**

Повідон-йод  
розчин для зовнішнього та  
місцевого застосування **10 %**

**30** мл



\*Інструкція для медичного застосування препарату. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. 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. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



# Ефективність повідон-йоду щодо зменшення назальної контамінації метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus*

**Рандомізоване відкрите плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що одноразове застосування 10% повідон-йоду здатне значно знижувати вміст метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) у порожнині носа через 1 і 6 год після застосування. Даний ефект не є тривалим, отже одноразове передопераційне застосування повідон-йоду виявляється ефективним для пригнічення *S. aureus* у періопераційному періоді, що є достатнім для зниження ризику інфекційних ускладнень.**

**Ключові слова:** метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, MRSA, повідон-йод.

Актуальність проблеми MRSA різко зросла в останні роки в усьому світі, він частіше став фіксуватися в якості етіологічного фактору захворювань у госпіталізованих хворих, переважно з інфекціями шкіри та м'яких тканин. Стійкість *Staphylococcus aureus* до бета-лактамічних антибіотиків призводить до великої кількості смертей і стає причиною додаткового навантаження на систему охорони здоров'я. І якщо раніше MRSA було прийнято вважати виключно нозокоміальною інфекцією, сьогодні значно зросла частка пацієнтів, інфікованих позалікарняно. Незважаючи на те що позалікарняні штами MRSA не є полірезистентними, лікування цих хворих ускладнене, оскільки існують деякі обмеження щодо застосування препаратів з анти-MRSA активністю, пов'язані з розвитком антибіотикорезистентності та профілем їх безпеки. Тому важливо використовувати альтернативні способи зменшення колонізації MRSA.

Топічний антибіотик мупіроцин широко використовують для назальної деколонізації *S. aureus* [1]. Було показано, що застосування мупіроцину в поєднанні зі зрошенням носа хлоргексидину глюконатом знижує частоту інфекційних ускладнень після оперативних втручань і в пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [1]. Лікування носіїв MRSA також може бути корисним і в пацієнтів відділень неінтенсивної терапії або після виписки зі стаціонару [2, 3]. І хоча мупіроцин показав високу ефективність в таких випадках, викликає занепокоєння розвиток резистентності до нього, оскільки в стаціонарах і будинках престарілих були зареєстровані штами з високим рівнем стійкості до мупіроцину. Як виявилось, препарати повідон-йоду є потенційною альтернативою мупіроцину.

Повідон-йод виявляє швидку і потужну активність щодо *S. aureus*, і є деякі докази того, що цей засіб може знижувати назальну колонізацію не лише *S. aureus*, чутливого до метициліну, але і MRSA у хірургічних пацієнтів і здорових добровольців [4, 5]. Передбачається, що є відносно низький ризик розвитку резистентності до повідон-йоду, оскільки він діє на кілька клітинних мішеней [5].

Для хірургічних пацієнтів на етапі передопераційної підготовки пропонується одноразове (або більше) застосування повідон-йоду, що забезпечує тимчасове пригнічення росту *S. aureus* і може бути достатнім для профілактики інфекції в місці операції при менших витратах порівняно з 5-денним курсом мупіроцину [6-8].

У недавньому дослідженні дворазове застосування 5% повідон-йоду протягом 2 год після операції в поєднанні зі зрошенням носової порожнини хлоргексидину глюконатом було пов'язано зі значним зниженням числа глибоких інфекцій у місці оперативного втручання в пацієнтів зі спондиліозом, які перенесли ендопротезування, у порівнянні з 5-денним прийомом мупіроцину в поєднанні зі зрошенням хлоргексидину глюконатом [6].

В іншому недавньому квазіекспериментальному дослідженні повідомлялося, що використання повідон-йоду в поєднанні зі зрошенням порожнини носа і полосканням порожнини рота хлоргексидину глюконатом асоційоване зі зниженням числа інфекцій у місці операції в ортопедичних пацієнтів після імплантацій [7]. Ураховуючи ці багатообіцяючі результати, є потреба в додаткових даних щодо ефективності препаратів повідон-йоду. В рамках даного дослідження вивчали ефективність та тривалість дії топічного дезінфікуючого та антисептичного засобу – повідон-йоду – щодо зниження назальної колонізації MRSA.

## Методи

### Ефективність одноразового застосування антисептичного засобу з повідон-йодом для порожнини носа

Було проведено сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження для оцінки ефективності одноразового застосування комерційного препарату 10% повідон-йоду для зниження колонізації MRSA у госпіталізованих пацієнтів або осіб, які перебувають у закладах тривалого догляду.

Критеріями включення були позитивні назальні культури на MRSA, відсутність системної антибактеріальної терапії або місцевого застосування антибіотиків і/або антисептиків упродовж останніх 7 днів.

Учасники (n=11 у кожній групі) були випадковим чином відібрані для застосування антисептичного засобу з повідон-йодом або фізіологічного розчину з фосфатним буфером. Для нанесення засобів використовували тампони, просякнуті досліджуваними препаратами. Ніс обробляли відповідно до інструкції: протягом 15 с обертали тампони по периферії кожної половини носа, потім здійснювали по 6 обертів у кожній ніздрі, злегка натискаючи тампоном, для ретельної обробки всієї поверхні. Для кожної ніздрі використовували по 2 тампони.

В усіх учасників були відібрані мазки з порожнини носа до обробки і через 1; 6; 12 і 24 год після обробки. Також для збору культур MRSA мазки відбирали з пахової ділянки, пахової западини та ротоглотки [8].

Для збору інформації про побічні ефекти використовували стандартизований опитувальник, що охоплював оцінку сльозотечі або подразнення очей, неприємний запах або присмак, а також свербіж у носі, почервоління і подразнення.

### Ефективність повторного назального застосування повідон-йоду

Для того щоб визначити, чи підвищить ефективність повторне застосування засобу з повідон-йодом, було проведено друге плацебо-контрольоване дослідження.

Учасники (n=10 на групу) були випадковим чином відібрані для застосування антисептичного засобу з повідон-йодом або фізіологічного розчину з фосфатним буфером кожні 12 год протягом 5 днів (усього 10 доз) відповідно до інструкції, як було описано раніше. Назальні культури були відібрані до початку лікування, безпосередньо перед кожним лікуванням і через 2 дні після завершення курсу.

## Результати

### Ефективність одноразового назального застосування повідон-йоду

Одинадцять пацієнтів у групі повідон-йоду і 10 у групі плацебо завершили дослідження; 1 пацієнт у групі плацебо отримав лікування, але не був доступний для подальшого посіву.

За результатами дослідження, одноразове назальне застосування антисептичного засобу з повідон-йодом було пов'язане зі статистично значущим зниженням середніх концентрацій MRSA через 1 і 6 год після застосування, але не через 12 або 24 години. Тільки в 1 пацієнта в кожній групі спостерігали негативну культуру через 24 год після лікування.

На етапі включення в дослідження частота позитивних культур із пахової ділянки, пахової западини і ротоглотки в групах лікування бетадином становила 90,9% (10 з 11), 63,6% (7 з 11) і 45,5% (5 з 11) відповідно. У контрольній групі частота позитивних культур із пахової ділянки, пахової западини і ротоглотки становила 80,0% (8 із 10), 60,0% (6 із 10) і 80,0% (8 із 10) відповідно. Повідомлень про побічні ефекти лікування повідон-йодом зафіксовано не було.

### Ефективність повторного застосування повідон-йоду для обробки порожнини носа

Дев'ять пацієнтів в обох групах завершили дослідження; по 1 пацієнту в кожній групі припинили участь через необхідність повторних досліджень. У групі повідон-йоду середні концентрації MRSA в носі були нижчими, ніж у контрольній групі, при визначеннях, проведених перед кожним інтраназальним застосуванням (тобто через 12 год після попереднього застосування) протягом 5 днів лікування. Тільки у 2 із 9 (22,2%) пацієнтів, які отримували повідон-йод, були зареєстровані негативні посіви з порожнини носа на 7-й день (через 2 дні після остаточної дози) порівняно з 1 із 9 (11,1%) пацієнтів контрольної групи.

Один пацієнт із групи повідон-йоду повідомив про легкий свербіж у носі під час курсу лікування, про інші побічні ефекти не повідомляв.

## Обговорення

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що одноразове застосування препарату 10% повідон-йоду значно зменшувало назальну колонізацію MRSA через 1 і 6 год після застосування, але пригнічення не було стійким через 12 або 24 години. Використання препарату двічі на добу протягом 5 днів не призводило до зменшення назальної колонізації MRSA, визначеної через 12 год після застосування, порівняно з контрольною групою. Ці результати свідчать про те, що одноразове передопераційне застосування повідон-йоду може бути ефективним для короткочасного пригнічення росту *S. aureus* в періопераційний період.

Імовірно, є кілька факторів, які можуть бути причиною відсутності стійкого зниження обсіменіння MRSA після застосування повідон-йоду. По-перше, концентрація повідон-йоду після застосування може швидко знижуватися через зв'язування з білками. По-друге, MRSA, що містяться в слизу або в основі волоссяних фолікулів, не можуть бути усунені повідон-йодом, що сприяє їх повторному прояву зі зниженням концентрації повідон-йоду [9]. Зрештою, початкова концентрація *S. aureus* може відновлюватися внаслідок повторного забруднення з інших колонізованих ділянок шкіри або забрудненого одягу [9]. У досліджуваній когорті носійство MRSA було поширене в паховій ділянці, паховій западині і ротоглотці.

Необхідні додаткові дослідження з більшими когортами пацієнтів. В даному дослідженні вивчали вплив повідон-йоду лише в разі дворазового застосування кожні 12 годин. Можливо, частіше застосування може бути ефективнішим для тривалого пригнічення MRSA. Крім цього, якщо припустити, що повторна контамінація носової порожнини відбувається з інших колонізованих ділянок шкіри, можливо, ефективнішим буде поєднання назальних форм повідон-йоду з обробкою цих ділянок іншими антисептичними засобами.

## Висновок

Результати цього дослідження свідчать про те, що одноразове передопераційне застосування повідон-йоду може бути ефективним для короткочасного пригнічення росту *S. aureus* у періопераційний період. Було висловлено припущення, що такого тимчасового зниження назальної колонізації *S. aureus* під час операції може бути достатньо для зниження ризику інфікування операційного поля [6-8]. Також передопераційне застосування повідон-йоду інтраназально є ефективною профілактикою розвитку постопераційних інфекційних ускладнень в ортопедичних пацієнтів [7, 8]. Однак необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих результатів і оцінки застосування повідон-йоду в пацієнтів, які перенесли інші види хірургічних втручань.

Реферативний огляд статті Hussein Abou Ghaddara et al. Efficacy of a povidone iodine preparation in reducing nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in colonized patients, *American Journal of Infection Control*. 2020.48: 456-459.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655319308508>

# Скринінг раку легені під час пандемії COVID-19

## Звіт групи експертів CHEST

**У деяких частинах світу пандемія хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), випробувала системи охорони здоров'я близько до межі витривалості. Справедливо, що значна частина уваги на сьогодні зосереджена на безпосередніх потребах пацієнтів, які страждають від цього захворювання, особливо тих, хто перебуває у критичному стані. Дві пов'язані клінічні ситуації, які привертають увагу до цих питань, – це скринінг раку легені й оцінка та лікування випадково виявлених вузликів у легенях.**

У поточних настановах щодо скринінгу раку легені від Американської колегії спеціалістів у галузі торакальної медицини (CHEST), Робочої групи з профілактичних послуг США та Національної онкологічної мережі США рекомендується щорічний скринінг методом низькодозової комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки для осіб із високим ризиком, якщо користь від скринінгу переважає шкоду. Як і CHEST, Товариство Fleischner, Британське торакальне товариство та Американська колегія радіологів опублікували рекомендації щодо збалансування користі та шкоди від оцінки випадкових і виявлених на скринінгу новоутворень у легенях. Рекомендації щодо невеликих новоутворень ґрунтуються на їх розмірі та характеристиках щільності, а також на наявності факторів ризику розвитку раку легені, тоді як рекомендації щодо більших новоутворень засновані на розрахунковій імовірності злоякісності (pCA) та результатах додаткових досліджень.

Було розроблено та підтверджено моделі клінічного прогнозу для оцінки pCA новоутворень. Ці моделі можна використовувати для прийняття рішень щодо вибору й інтерпретації результатів додаткових діагностичних тестів. Лікарські рішення, як правило, поділяються на три категорії на основі оціненої pCA новоутворень. Для тих, у кого pCA низька (визначається як <5-15% у різних настановах), рекомендовані візуалізаційні дослідження для спостереження. Коли pCA є проміжною (визначається від 5-15 до 65-70% у різних рекомендаціях), показані функціональна візуалізація (позитронна емісійна томографія – ПЕТ) і/або нехірургічна біопсія (бронхоскопія чи трансторакальна біопсія). Коли pCA висока (>65-70% у різних настановах), пропонується хірургічна резекція, якщо це технічно можливо і пацієнт функціонально придатний.

Хоча ці рекомендації здаються простими, на стратегію лікування часто впливають такі фактори, як супутні захворювання, характеристики пацієнтів і медичних закладів. Основна мета лікування полягає в тому, щоб уникнути інвазивних процедур у пацієнтів із доброякісними вузлами та швидко лікувати ті, які є злоякісними.

Проведення скринінгового обстеження й оцінка новоутворень у легенях становлять додатковий ризик під час пандемії COVID-19. Наявний додатковий ризик для пацієнта, інших пацієнтів і надавачів медичних послуг через вплив медичного середовища та контакт під час обстеження. На відновлення після хірургічної резекції може вплинути безсимптомне носійство вірусу. Ці додаткові фактори ризику можуть порушити баланс користі та шкоди, заподіяної поточними рекомендаціями (до COVID-19). Також є зміни в ресурсах охорони здоров'я в бік скасування факультативних процедур і візуалізації в регіонах, де захворюваність на COVID-19 стрімко зростає або де системи готуються до її сплеску, що ускладнює дотримання наявних рекомендацій. Ці ризики впливу й обмеження ресурсів змусили Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) США запропонувати відкласти надання нетермінової допомоги.

### Скринінг на рак легені: базовий і щорічний

**Сценарій 1: особа, яка відповідає критеріям прийнятності, направляється до вашої програми скринінгу раку легені.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, згідно з рекомендаціями CDC

щодо відстрочення нетермінової допомоги, пропонується відкласти початок скринінгу.

#### Примітка

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 2: особа, яка відповідає критеріям прийнятності, має пройти повторне щорічне скринінгове обстеження – КТ грудної клітки (система звітів і даних про скринінг КТ легенів – Lung-RADS, категорія 1 або 2 за попереднім скринінговим обстеженням).**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, пропонується відкласти щорічне скринінгове обстеження.

#### Примітка

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

#### Спостереження за раніше виявленими новоутвореннями у легенях

**Сценарій 3: пацієнт має пройти контрольну КТ грудної клітки для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення <8 мм у середньому діаметрі.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити КТ під наглядом через 6-12 місяців після виявлення новоутворення на основі його розміру, клінічних і візуалізаційних характеристик.
- pCA солідних новоутворень <8 мм у середньому діаметрі зазвичай становить <2%.
- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 4: пацієнт має пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки виявленого під час скринінгу вузла у легені (Lung-RADS категорія 3).**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ грудної клітки через 6 місяців після виявлення новоутворення.
- Вважається, що pCA новоутворень категорії 3 за шкалою Lung-RADS становить від 1 до 2%.
- Lung-RADS категорія 3 охоплює солідні новоутворення діаметром від 6 до <8 мм, частково солідні новоутворення з солідним компонентом діаметром <6 мм, нові солідні утворення діаметром від 4 до <6 мм, нові частково солідні утворення діаметром

<6 мм і чисті новоутворення типу матового скла  $\geq 30$  мм.

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 5: пацієнт має пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки випадково виявленого новоутворення типу матового скла.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження за новоутворенням типу матового скла будь-якого розміру приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується спостереження за більшістю чистих новоутворень типу матового скла (за винятком поодиноких новоутворень діаметром <6 мм) через різні проміжки часу залежно від кількості та розміру новоутворень.

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 6: пацієнт має пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки випадково (або на скринінгу) виявлених частково солідних новоутворень із солідним компонентом діаметром від 6 до 8 мм.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ через 3 місяці після виявлення новоутворень.
- Цей сценарій відповідає новоутворенню Lung-RADS категорії 4A, виявленому під час скринінгу.
- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 7: пацієнт має пройти через 3 місяці КТ грудної клітки для візуалізації випадково виявленого солідного новоутворення  $\geq 8$  мм у середньому діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює, що pCA новоутворення становить <10%.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення неургентної допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ через 3 місяці після виявлення новоутворень.
- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування

на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

### Оцінка легеневого новоутворення середнього та високого ризику

**Сценарій 8: пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення  $\geq 8$  мм у діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар визначає pCA від 10 до 25%.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення неургентної допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

#### Примітки

- У поточних рекомендаціях (до COVID-19) пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ/КТ і/або нехірургічної біопсії для описаного пацієнта.

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 9: пацієнт звертається для оцінки випадково (або під час скринінгу) виявленої частини солідного легеневого новоутворення із солідним компонентом  $\geq 8$  мм у діаметрі.**

#### Примітки

- Поточні рекомендації відрізняються: пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ/КТ, нехірургічної біопсії або спостереження за допомогою КТ грудної клітки з короткими інтервалами, якщо вважається, що новоутворення є запальним.

- Цей сценарій відповідає вузлу Lung-RADS категорії 4B, виявленому під час скринінгу.

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

**Сценарій 10: пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення  $\geq 8$  мм у діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює pCA від 65 до 85%.**

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відтермінування процедур і хірургічних втручань, прийнятно обстежувати пацієнта за допомогою ПЕТ і/або нехірургічної біопсії, щоб переконатися в необхідності початку лікування (хірургічної резекції або стереотаксичної променевої терапії).

#### Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується розглянути можливість переходу безпосередньо до хірургічної резекції (у разі адекватного загального стану) для описаного пацієнта. ПЕТ було б запропоновано як частина стадіювання.

- Для солідних новоутворень діаметром  $\geq 8$  мм (або новоутворень у легенях Lung-RADS категорії 4, виявлених під час скринінгу) з pCA від 25 до 65% у поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ і/або нехірургічної біопсії. Ми не пропонуємо змін для цієї групи.

- Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

- Якщо пацієнту вже проводили візуалізаційні дослідження і є докази того, що

Таблиця 1. Поточні (до COVID-19) рекомендації щодо оцінки солідних легеневих новоутворень

Розмір вузла	Рекомендації CHEST	Рекомендації Товариства Fleischner	Рекомендації Lung-RADS	Рекомендації BTS
<6 мм (100 мм <sup>3</sup> )	LR: ≤4 мм – опційне спостереження >4-6 мм – спостереження 12 місяців HR: ≤4 мм – спостереження 12 місяців >4-6 мм – спостереження від 6 до 12 місяців	LR: без спостереження HR: за бажанням 12 місяців	RTAS (категорія 2) Для нових утворень 4-6 мм – 6 місяців (категорія 3)	<5 мм – без подальшого спостереження 5-6 мм – 12 місяців 24 місяці – якщо діаметр стабільний, виписка, якщо об'єм стабільний, опційно подальше спостереження або оцінка якщо >400-d VDT, оцінка якщо <400-d VDT
Від ≥6 до <8 мм (100-250 мм <sup>3</sup> )	LR: спостереження 6-12 місяців HR: спостереження 3-6 місяців	LR: 6-12 місяців (3-6 місяців, якщо кілька вузлів), потім слід розглянути 18-24 місяці HR: 6-12 місяців (3-6 місяців, якщо кілька), потім 18-24 місяці	6 місяців (категорія 3) 3 місяці, якщо нове утворення (категорія 4A)	3 місяці, потім 12 місяців після вихідного рівня, якщо VDT >400-d, якщо <6 мм
≥8 мм (250 мм <sup>3</sup> )	<5% ризику, потім спостереження через 3 місяці Ризик 5-65% – ПЕТ/КТ ± нехірургічна біопсія >65% ризику – початок лікування після визначення стадії та фізичного стану пацієнта	Слід розглянути КТ через 3 місяці, ПЕТ/КТ або біопсію	Якщо 8-15 мм – 3 місяці (категорія 4A) ≥15, ≥8 і нові утворення або такі, що ростуть, – подальше дослідження (категорія 4B)	Слід оцінити за допомогою моделі Brock ризик <10% – спостереження, як зазначено вище ризик >10% – ПЕТ/КТ і модель Herder (<10% – спостереження, >70% – розглянути резекцію)

**Примітки.** BTS – Британське торакальне товариство; HR – високий ризик; LR – низький ризик; Lung-RADS – система звітності та даних про КТ-скринінг легень; RTAS – повернення до щорічного скринінгу; VDT – час подвоєння об'єму.  
Lung-RADS розроблено для використання в контексті виявлених на скринінгу легеневих новоутворень.

Таблиця 2. Поточні (до COVID-19) рекомендації щодо оцінки частково солідних легеневих новоутворень

Рекомендації CHEST	Рекомендації Товариства Fleischner	Рекомендації Lung-RADS	Рекомендації BTS
<6 мм GG: жодного планового обстеження	<6 мм GG: жодного планового обстеження PS: немає регулярного спостереження Кілька новоутворень: КТ через 3-6 місяців, розглянути КТ через 2 і 4 роки, якщо новоутворення стабільне	GG: <30 мм або будь-який розмір і без змін – RTAS (категорія 2) PS: <6 мм – базове RTAS (категорія 2), нове – 6 місяців КТ (категорія 3)	<5 мм – без подальшого спостереження
≥6 мм GG: спостереження через 12 місяців, потім кожні 3 роки PS: ≤8 мм солідне утворення – 3, 12 і 24 місяці, потім щороку до 5 років; >8 мм солідне утворення – спостереження 3 місяці, подальше обстеження, якщо утворення зберігається	≥6 мм GG: спостереження 6-12 місяців, потім кожні 2 роки до 5 років PS: через 3-6 місяців, потім щороку до 5 років Кілька утворень: 3-6 місяців, потім базуючись на найбільш підозрілому утворенні	GG: >30 мм або нове – 6 місяців КТ (категорія 3) PS: солідний компонент <6 мм – 6 місяців КТ (категорія 3); солідний компонент ≥6-8 мм, новий або такий, що росте, і <4 мм – 3 місяці КТ (категорія 4A); солідний компонент ≥8 мм, новий або такий, що росте, і ≥4 мм – подальша оцінка (категорія 4B)	≥5 мм: 3 місяці КТ, ріст або змінена морфологія на користь резекції, стабільний процес – слід використати модель Brock, <10% – КТ через 1, 2 і 4 роки від вихідного рівня, >10% – треба розглянути морфологію, спостереження, біопсію або резекцію

**Примітки.** GG – матове скло; PS – частково солідне утворення.

новоутворення повільно росте, є потенційно індолентним раком, можна розглянути можливість відкласти оцінку новоутворення.

**Сценарій 11:** пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого твердого вузлика ≥8 мм у діаметрі (або легеневого вузлика, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює рСА >85%.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо мінімізації впливу медичного середовища, прийнятно уникати подальшого діагностичного тестування та прийняти емпіричне рішення щодо лікування (тобто хірургічної резекції або стереотаксичної променевої терапії).

#### Примітки

• Це твердження відповідає поточним (до COVID-19) рекомендаціям щодо лікування описаного пацієнта. Ми не пропонуємо змін до цієї групи.

• Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

• Необхідно оцінити фізичний стан перед лікуванням і провести відповідне стадіювання.

• Якщо пацієнту вже проводили візуалізаційні дослідження і є докази того, що новоутворення повільно росте, є потенційно індолентним раком, можна розглянути можливість відкласти лікування.

#### Ведення I клінічної стадії недрібноклітинного раку легень

**Сценарій 12:** у пацієнта діагностовано недрібноклітинний рак легень I клінічної стадії.

Консенсусна заява: лікування I стадії недрібноклітинного раку легень може бути відкладено, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення операції, коли це доцільно, після врахування оцінки розміру пухлини, швидкості росту раку (якщо серія зображень доступна), фтордезоксиглюкози/ПЕТ авідності первинної пухлини, показників, загального стану здоров'я та фізичної форми пацієнта.

#### Примітки

• Догляд за пацієнтом слід обговорити в міждисциплінарній команді, якщо така є.

• Якщо тестування свідчить про індолентний або дуже ранній рак, можна розглянути можливість відстрочення лікування.

• Якщо результати обстеження свідчать про поганий загальний стан здоров'я чи фізичну форму, можна розглянути можливість відкладення лікування.

• Факторами, які можуть вплинути на це рішення, є поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

#### Обговорення

У цій статті наведено консенсусні твердження експертів щодо догляду за особами, яким показаний скринінг раку легень, і пацієнтами з вузликами у легенях, виявленими випадково або під час скринінгу в період пандемії COVID-19. Ці заяви узгоджуються

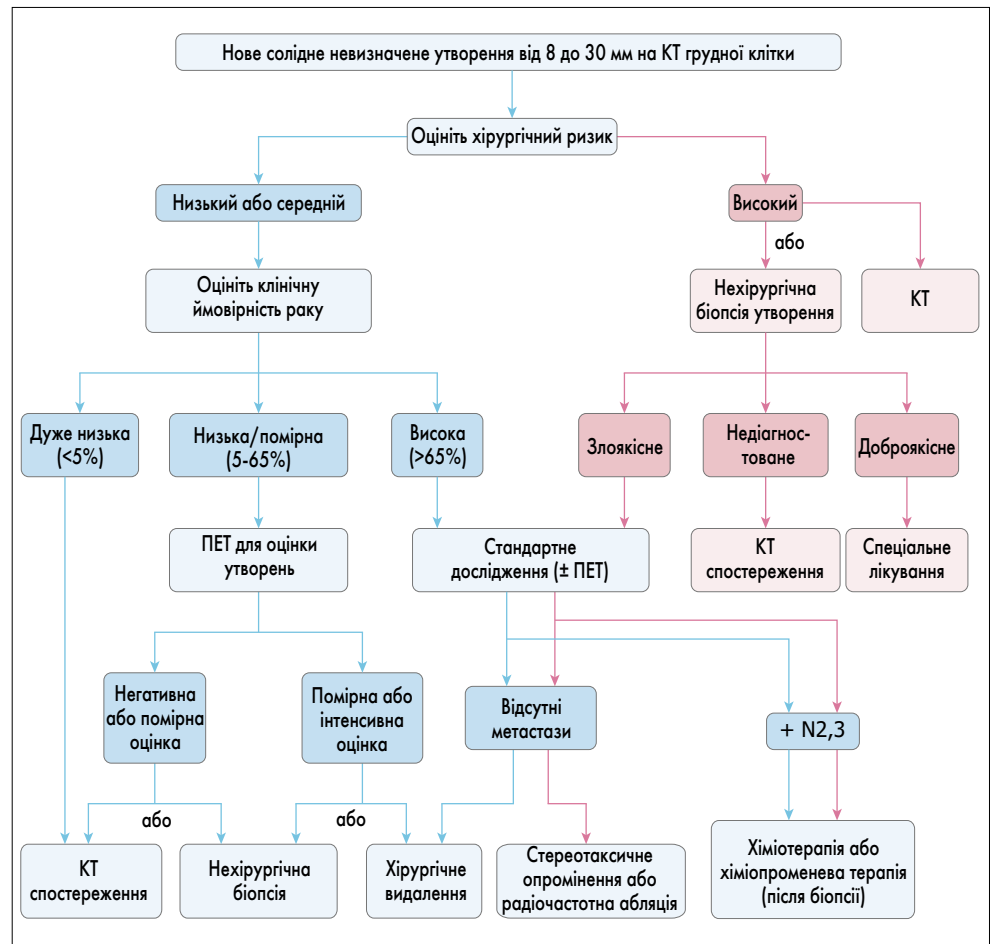


Рис. Алгоритм (докоронавірусна доба) для оцінки солідних утворень розміром від 8 до 30 мм

з вказівками CDC щодо відкладення не-термінової допомоги, поки системи охорони здоров'я реагують на очікуваний сплеск захворюваності на COVID-19 і поки застосовується соціальне дистанціювання та інші заходи пом'якшення. Важливо зазначити, що ситуація змінна, і наразі неможливо встановити, коли доцільно буде повернутися до звичайної практики догляду.

Консенсус був одноставним щодо рекомендацій відкласти базовий або повторний щорічний скринінг (твердження 1-2), і >95% учасників дискусії погодилися відстрочити оцінку новоутворень у легенях, виявлених випадково або під час скринінгу, які мають низьку ймовірність бути пухлиною чи, можливо, будуть індолентним раком (твердження 3-6). Такі новоутворення включають солідні утворення розміром <8 мм у середньому діаметрі, чисті новоутворення типу матового скла будь-якого розміру та частково солідні новоутворення, в яких солідний компонент має середній діаметр від 6 до 8 мм (табл. 1, 2). Оцінка після наступного сканування залежатиме від часу, що минув, і результату цього спостереження.

Консенсус був менш єдиним щодо рекомендацій про відкладення або зміну оцінки та лікування пацієнтів із середнім діаметром вузлів >8 мм (твердження 7-11; табл. 1). Для таких новоутворень з рСА <25% було погоджено, що оцінку можна відкласти на 3-6 місяців. Навпаки, більшість членів комісії погодилися з тим, що оцінку за допомогою ПЕТ або нехірургічної біопсії слід проводити, коли рСА становить 25-85%, з подальшим направленням на лікування, коли рак підтверджено або є серйозна підозра. Імовірно, цей підхід зменшить частоту хірургічного втручання, якого можна уникнути, для пацієнтів із доброякісними новоутвореннями порівняно зі стратегією, яка відповідає поточним (до COVID-19) рекомендаціям (поріг 65-70% рСА для розгляду безпосереднього хірургічного втручання), одночасно коли ресурси лікарні перенаправляються на лікування пацієнтів з COVID-19. Грунтуючись на подібних міркуваннях, було досягнуто консенсусу, що пацієнти з дуже високим рівнем рСА (>85%) не потребують додаткових діагностичних обстежень і можуть переходити безпосередньо до прийняття рішення про лікування, таким чином мінімізуючи процедури попереднього лікування, які можуть становити ризик для хворого (із застереженням, що пацієнт має пройти відповідне визначення стадії та оцінку фізичного стану перед лікуванням відповідно до принципу мінімізації використання інвазивних процедур, які генерують

аерозольні вірусні частинки та дозволяють розумно використовувати засоби індивідуального захисту).

Хоча існував загальний консенсус щодо того, що лікування недрібноклітинного раку легень I стадії може бути відкладено за певних обставин під час періоду пом'якшення COVID-19, при прийнятті рішень у цих випадках треба керуватися такими міркуваннями, як ступінь гіперметаболізму або швидкість росту пухлини, придатність пацієнта до лікування та переваги для пацієнта. Оцінку та прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із I стадією недрібноклітинного раку легень і пацієнтів із новоутвореннями із середнім або високим ризиком раку (рСА >25%) в ідеалі має здійснювати міждисциплінарна команда, щоб переконатися, що всі фактори зважені, а лікування відповідним чином індивідуалізоване.

Побаження хворого слід брати до уваги в усіх сценаріях, оскільки окремі пацієнти, імовірно, відрізнятимуться у сприйнятті потенційних переваг і шкоди, пов'язаних із затримкою або зміненою оцінкою та лікуванням. Це підкреслює важливість спілкування з цими пацієнтами щодо обґрунтування рішень. До COVID-19 недоліки в спілкуванні пацієнтів щодо лікування новоутворень у легенях добре задокументовані. Під час пандемії COVID-19, коли більше спілкування відбувається через віртуальні платформи, ці проблеми, імовірно, посиляться. Надавачі лікувальних послуг мають планувати ці комунікаційні виклики, розробляючи стратегії та інструменти для передачі інформації про ризик розвитку раку легень та лікування новоутворень на цих платформах.

Наскільки це можливо, лікування пацієнтів має базуватися на доказах і відображати баланс переваг і шкоди конкретних підходів до лікування. Хоча багато аспектів цих сценаріїв були обґрунтовано визначені в умовах до COVID-19, пандемія COVID-19 створює додаткові ризики. Масштаб цих ризиків чітко не визначений і, імовірно, змінюється залежно від місцевої ситуації. Голосування свідчить про впевненість експертної групи в наявності достатніх доказів того, що ризик затримки скринінгу, візуалізації спостереження, уникнення процедур біопсії або затримки лікування ранньої стадії раку в 12 сценаріях є низьким і що ризики, асоційовані з COVID-19, пов'язані з дотриманням рекомендацій до COVID-19, імовірно, вищі під час активної фази пандемії.

За матеріалами P.J. Mazzone et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic. CHEST Expert Panel Report. CHEST 2020; 158(1): 406-415. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>.

Підготував Назар Лукавецький

## МОЗ планує перехід від кваліфікаційних характеристик до професійних стандартів

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) продовжує працювати над розробленням і впровадженням професійних стандартів на медичні, фармацевтичні та інші професії галузі охорони здоров'я. Про це повідомила **заступниця міністра охорони здоров'я України Ірина Микичак** під час виступу на Міжнародному форумі «Людський капітал: безпека, відновлення, євроінтеграція», організованому Національним агентством кваліфікацій. Також у заході взяли участь представники Офісу Президента України, Верховної Ради України, міністерств, інших державних органів, профспілок, організацій роботодавців, закладів вищої освіти та закордонних партнерів.

Наявність професійних стандартів є важливим чинником належної підготовки лікарів, фармацевтів, медсестер та інших працівників сфери охорони здоров'я для здобуття ними необхідного рівня професійної кваліфікації та подальшого забезпечення якості їх професійної діяльності.

Вимоги до компетентностей працівників сфери охорони здоров'я містяться у 78-му випуску Довідника кваліфікаційних характеристик професій (ДКХП-78), затвердженого наказом МОЗ від 29.03.2002 № 117. У ДКХП-78 представлені кваліфікаційні характеристики на 253 професії працівників галузі охорони здоров'я, зокрема керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців і робітників.

«Чинні кваліфікаційні характеристики професій за своєю структурою та змістом вже не відповідають вимогам сучасності. Саме тому міністерство, незважаючи на виклики протистояння російській агресії, продовжує працювати і над таким важливим напрямом, як модернізація освітніх і професійних кваліфікацій та формування спільних з ЄС стандартів. Наразі МОЗ готує поступову зміну кваліфікаційних характеристик професій на повноцінні та професійні стандарти, – зазначила **заступниця міністра охорони здоров'я України Ірина Микичак**. – Україна переконливо прямує шляхом інтеграції в загальноєвропейський простір із його високими стандартами якості життя. Ми не зупиняємося ні на мить і щоденно протидіємо ворогові, у тому числі впроваджуючи кращі практики європейської спільноти для зміцнення людського капіталу нашої країни».

Важливо, що професійні стандарти розробляються за найбільш перспективними, актуальними видами професійної діяльності, професіями та професійними кваліфікаціями, які актуальні на ринку праці.

Завдяки своїй соціальній значущості та високому рівню відповідальності одними з найбільш перспективних професій є саме професії галузі охорони здоров'я, які потребують власних професійних стандартів.

Переваги професійних стандартів:

- зміст професійних стандартів містить достатній обсяг інформації, необхідний для забезпечення належного регулювання професійної діяльності працівників;
- структура змісту професійного стандарту побудована на основі компетентнісного підходу, який передбачає формування вимог до загальних і професійних компетентностей працівника, що забезпечують якісне виконання ним його професійних функцій;
- забезпечується об'єктивність визначення назв, змісту та обсягу трудових функцій за видами професійної діяльності;
- участь у розробці професійних стандартів беруть експерти, освітяни, науковці, представники фахових асоціацій та організацій роботодавців;
- враховується успішний національний і міжнародний досвід;
- обов'язково проводиться громадське обговорення проєктів професійних стандартів;
- професійні стандарти переглядають з урахуванням особливостей галузі щонайменше раз на 5 років.

Нині до Національного агентства кваліфікацій надійшли заявки на розроблення 74 проєктів професійних стандартів, які належать до сфери охорони здоров'я, серед яких: 60 заявок на пріоритетні лікарські професії, що становить 40% від загальної кількості лікарських професій; 4 заявки на медсестринські професії; 1 заявка на бойового медика; 2 заявки на фахівців із реабілітації та 6 заявок на фармацевтичні професії.

Таким чином, впровадження професійних стандартів у сфері охорони здоров'я потребує великого обсягу роботи. Перший етап стосуватиметься вищезгаданих 74 професій, а на наступних етапах професійні стандарти мають бути розроблені та прийняті для професій усіх груп працівників галузі охорони здоров'я. До цього процесу залучатимуть фахових провідних експертів і професійні асоціації за відповідними напрямками.

## Офіс ВООЗ презентував курс із безпеки вакцин для медиків українською

Офіс ВООЗ в Україні презентував професійний курс із безпеки вакцин для медичних працівників українською мовою. Цей курс ознайомить учасників з основами фармаконагляду за вакцинами.

Мета курсу – надати медичним працівникам, чия робота пов'язана з питаннями безпеки вакцин, основні знання про вакцини та аспекти їх застосування.



Курс буде корисним для молодших медичних працівників, акушерів, фахівців громадського здоров'я, фармацевтів, лікарів, спеціалістів програми імунізації та комунікаційників із питань безпеки вакцин.

«Медичні працівники, які займаються безпекою вакцин, мають різну освіту. Оскільки всі їхні професії взаємопов'язані та взаємозалежні, їм потрібна «спільна мова» для забезпечення скоординованої співпраці», – ідеться в описі курсу.

Курс «Основи безпеки

вакцин» підходить для різних навчальних потреб, адже навчає основних аспектів використання вакцин, зокрема:

- основне про безпеку вакцин;
- які є типи вакцин;
- реакції на вакцини та несприятливі події після імунізації;
- фармаконагляд;
- практичні поради щодо комунікації на тему безпеки вакцин.

Тривалість курсу складає орієнтовно 5 годин, протягом яких:

- пояснюють важливість вакцинації в боротьбі з інфекційними захворюваннями;
- визначають основні принципи вакцинації;
- описують принципи фармаконагляду та особливі міркування щодо програм вакцинації;
- окреслюють основні функції та правила стосовно безпеки вакцин;
- наводять рекомендації щодо роз'яснення безпеки вакцин, зокрема прості, зрозумілі та адаптовані повідомлення, аби правильно інформувати про безпеку вакцин різним цільовим аудиторіям.

Знайти курс можна за посиланнями: українською та англійською мовами на сайті WHO (<https://openwho.org/courses/vaccine-safety-basics-uk>). Навчальний курс адаптований за фінансової підтримки Європейського Союзу.

## Як медику-переселенцю працевлаштуватися в інший заклад охорони здоров'я

Унаслідок повномасштабної війни, постійних обстрілів і тимчасової окупації росією окремих регіонів України чимало медиків змушені були залишити свої домівки та робочі місця і шукати можливість працевлаштуватися в інших, безпечніших, областях.

Нагадуємо, що МОЗ України врегулювало механізм забезпечення робочими місцями медпрацівників, які через війну втратили можливість працювати за основним місцем роботи і працюють у медзакладах інших регіонів України. Тимчасове залучення медиків із числа внутрішньо переміщених осіб у заклади охорони здоров'я врегульовано наказом МОЗ України від 04.03.2022 р. № 414.

Облік робочого часу медпрацівника здійснюється в закладі, до якого людину направлено. Ці дані спрямовують до закладу за основним місцем роботи, після чого працівник охорони здоров'я отримує заробітну плату.

Можливістю працевлаштуватися в іншому медичному закладі вже скористалися 4229 внутрішньо переміщених медичних працівників. Серед них: 1985 лікарів, 1488 фахівців (медичних сестер/братів, акушерів, фельдшерів, асистентів фармацевтів), 756 технічних працівників.

Найбільше працевлаштованих лікарів та інших професіоналів у сфері охорони здоров'я зареєстровано в Запорізькій – 287 осіб, Дніпропетровській – 205 і Полтавській – 151 особа – областях.

Найбільше працевлаштованих медичних сестер та інших фахівців у сфері охорони здоров'я зареєстровано в Дніпропетровській – 318 осіб, Полтавській – 164 особи та Харківській – 141 особа – областях.

Також нагадуємо, що знайти потрібні вакансії можна на Порталі вакансій медичних працівників, спеціальному порталі МОЗ, який є зручним у користуванні. Наприклад, медики можуть фільтрувати вакансії за географією та шукати в потрібних регіонах або обирати форму власності закладів, серед яких здійснюється пошук.

Від початку запуску на порталі подано понад 500 вакансій у закладах охорони здоров'я по всій Україні.

<https://moz.gov.ua/>



Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)





# НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки <sup>1,+</sup>, <sup>2,++</sup>

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>



6 – 11 років <sup>1,+</sup>

10 МГ НА ДОБУ<sup>1</sup>

20 МГ НА ДОБУ<sup>2</sup>

Біластин однократно на добу для дітей (10 мг <sup>1,+</sup>), підлітків та дорослих (20 мг <sup>2,++</sup>)

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад.** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (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, був порівнянний з відсотком пацієнтів, 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 з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції 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 Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. + для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу<sup>1</sup>. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу<sup>2</sup>.

UA\_NIX-003-2022\_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні:  
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**