



№ 1 (54)
2021 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)

↓
С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹

8+
С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²

💉
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп

☑
можливість покращити якість життя³

✓
лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), не часто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі (15°C – 25°C). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com



ALXOID®

Модифіковані
екстракти
алергенів
(алергоїди)
для підшкірної
імунотерапії



ORALTEK® perlingual SPRAY

Гліцеринові алергени
для сублінгвального
введення



Дерева



Злаки



Бур'яни



Кліщі
домашнього пилу



Епітелій
тварин



Плісняві
гриби

- Біологічно стандартизовані алергенні екстракти

- Висока імуногенність
- Знижена алергенність

- Високий профіль безпеки
- Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні. Сертифікат відповідності № UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, № UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01



АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля
крові

48 годин
перевірка

на **295** відомих
алергенів

Ексклюзивний представник в Україні
ТОВ "АЛЕКС ДІАГНОСТИКА УКРАЇНА"
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER

А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької місцевої ради (КМР), КП «Криворізький центр здоров'я» КМР;
В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **Л.А. Бондаренко**, Дніпровський державний медичний університет

Практична оцінка ефективності, доцільності та безпечності застосування вакцин від COVID-19

Уже другий рік поспіль триває пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. Як і будь-яка інша респіраторна інфекція, вона має розвиватися згідно з основними законами епідемічного процесу в середовищі сприйнятливої до неї людської популяції. Особливість епідемічного процесу COVID-19 полягає в тому, що ми не лише спостерігаємо, але й є його безпосередніми учасниками, маючи унікальну можливість відстежувати та аналізувати власне інфекційний процес у людини і динаміку епідемічного процесу коронавірусної хвороби в суспільстві. Дійсно, формально COVID-19 – це нова інфекція для людини, але фактично це вже третя відома нам коронавірусна хвороба, якій зовсім недавно передували SARS (2002 р.) і MERS (2012-2015 рр.).

Ключові слова: респіраторні інфекції, пандемія, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинація проти COVID-19, антиковідні антитіла, діагностичні тест-системи, мінімальний захисний рівень антитіл

За своєю суттю COVID-19 є інфекцією дихальних шляхів з основним аерозольним і додатковим фекально-оральним механізмом передачі. Тому вона має підкорятися основним законам розвитку епідемічного процесу для цієї групи інфекцій, маючи, природно, свої особливості, пов'язані як з властивостями самого збудника, так і з особливостями популяції чутливих до неї макроорганізмів, а також зі спробами людини активно втручатися в епідемічний процес, використовуючи карантинні заходи і вакцинацію.

На жаль, широкомасштабні карантинні заходи в континентальних і навіть у планетарному масштабі не забезпечили відчутних успіхів, а насправді лише затягнули й видозмінили перебіг епідемічного процесу.

На сьогодні в пандемії COVID-19 чітко не простежується сезонність і циклічність, а сам епідемічний процес досі є безперервним із незначними коливаннями рівня захворюваності, зумовленими передусім запровадженням і послабленням жорстких карантинних обмежень.

Зараз на епідемічний процес почала активно впливати вакцинація, але, урахувавши обмежену тривалість активного природного (післяінфекційного) і штучного (поствакцинного) імунітету, що в середньому не перевищує 6 міс, це може привести до того, що SARS-CoV-2

стане збудником рутинної сезонної, за типом грипу, гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Але й досі, незважаючи на триваючу широкомасштабну вакцинацію, епідемічний процес неухильно активно прогресує. Ми ж наразі навчилися створювати досить ефективні прогностичні регресійні математичні моделі його еволюції.

Станом на 29.03.2021 р. у світі на COVID-19 захворіло 126 697 603 людини, померло – 2776 175 (смертність 2,19%), введено 462 824 374 дози вакцини, з яких хоча б одну дозу отримало 261 431 795 осіб. В Європі захворіло 44 255 230 людей, померло – 955 232 хворих (смертність 2,16%). В Україні захворіло 1 652 409 людей, померло – 32 132 особи (смертність 1,94%), одну дозу вакцини отримали 155 587 осіб.

Діаграми Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) демонструють динаміку глобальної та європейської захворюваності на COVID-19 (рис. 1, 2).

Навіть поверхневий аналіз цих даних виявляє очевидний факт: для COVID-19 усе ж притаманна двохвилова сезонність – жовтень-січень + лютий-квітень, тобто інфекція пов'язана переважно з холодною порою року. А з огляду на те, що пандемія триває вже другий рік, можна зазначити й циклічність епідемічного процесу з тривалістю циклу приблизно 1 рік. Але це тільки дуже приблизні дані, особливо з урахуванням раніше наведених чинників, що активно впливають на епіпроцес.

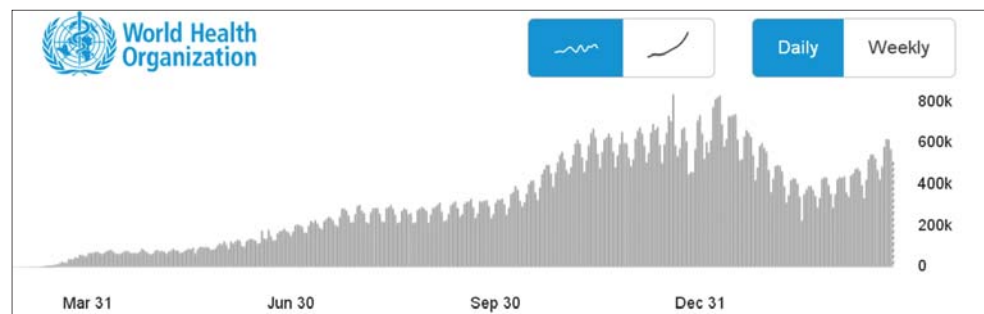


Рис. 1. Динаміка глобальної захворюваності в період пандемії COVID-19 на початок 2020 – кінець березня 2021 року [1]

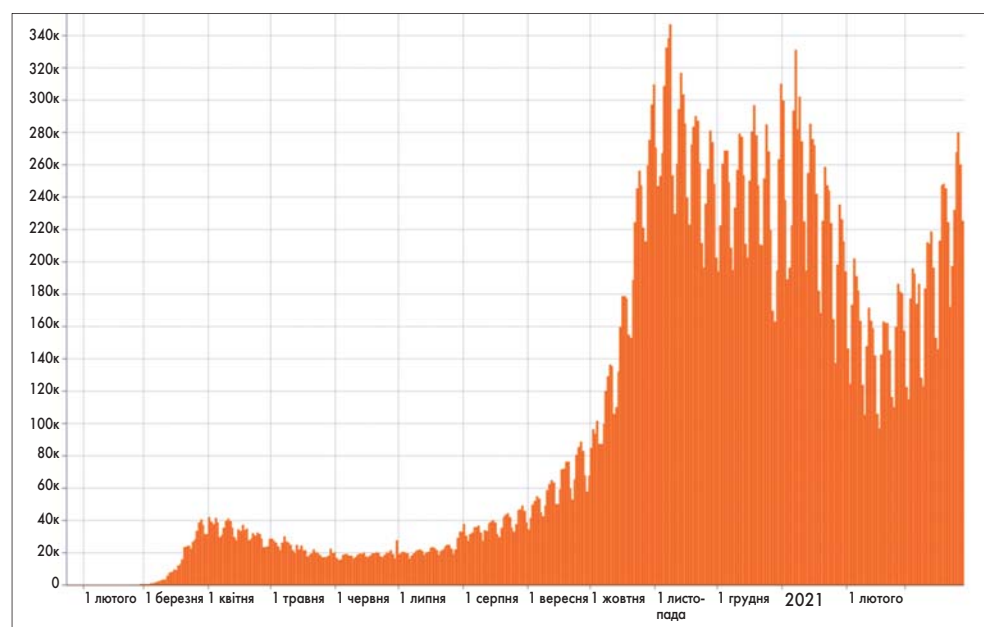


Рис. 2. Динаміка захворюваності в Європі в період пандемії COVID-19 на початок 2020 – кінець березня 2021 року [2]

Цікаво, що навіть на тлі активної вакцинації, що почалася ще в грудні 2020 року й досі набирає темпи, на тлі вже майже 400 млн уже імунних щодо SARS-CoV-2 осіб (які перехворіли) активність епіпроцесу COVID-19 продовжує неухильно зростати!

Зрозуміло, що для більшості вакцинокованих інфекцій, до яких, сподіваємося, буде віднесена й COVID-19, потрібний не менше 80-процентний рівень імунних осіб у людській популяції (так званий колективний імунітет).

Важливо зазначити, що в епідеміології вакцинокованих інфекцій є кілька дуже схожих, але по суті неідентичних показників, які характеризують стан колективного імунітету. Це показник колективного імунітету (ПКІ) – власне процентний показник охоплення активною імунізацією (вакцинацією) осіб у популяції і показник осіб із реальним індивідуальним рівнем імунного захисту (РІЗ).

Рівень ПКІ, що здатен запобігти навіть епідемічним спалахам, коливається від 80 до 95%, але він не може бути ідентичним РІЗ, оскільки завжди при вакцинації певна частина людей залишатиметься неімунною.

Тому ПКІ завжди буде вищим за РІЗ, що, правда, без урахування вже імунних осіб, які раніше перенесли інфекцію. Одразу ж необхідно навести і показники РІЗ при окремих «керованих» інфекціях, наприклад у дитячій популяції: поліомієліт – >80% до кожного штаму; епіпаротит – >85-90%; дифтерія – >90%; кір – >93%; краснуха – >96%.

На початок 2021 населення Землі, за даними Вікіпедії, становило приблизно 7 836 525 000 осіб. Як уже згадувалося, на кінець березня 2021 число імунних відносно SARS-CoV-2 досягло приблизно 124 300 000, а число вакцинованих від COVID-19 – 261 431 795. На сьогодні число вакцинованих трохи перевищує 3,33%, а число імунних осіб, можливо, досягає тільки 5% (із них усього 1,6% перехворіли).

Таким чином, стає очевидним, що до мінімально необхідних показників ПКІ і РІЗ, рівних хоча б 80%, ще дуже далеко, навіть із супутніми темпами захворюваності й наростаючими темпами вакцинації!

Проте не все так сумно. Є країни, той же Ізраїль, які вже закінчили вакцинацію і досягли необхідного рівня ПКІ. Але, урахувавши досить короткий період (3-6 міс) збереження захисного активного (постінфекційного та поствакцинного) імунітету, цю перемогу в окремі країни також можна вважати лише короткостроковим успіхом і, фактично, тактичною удачею.

На сьогодні у світі переважно використовують три основні вакцини – виробництва США і Великої Британії:

- «BNT 162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)», Pfizer-BionTech (США).
- «AZD1222», AstraZeneca, University of Oxford (UK).



А.М. Бондаренко



В.С. Копча

- «mRNA-1273», Moderna (США). В Україні застосовують дві вакцини:
- «BNT 162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)», Pfizer-BionTech (США).
- «Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)», Serum Institute of India (її постачання вже припинене). Найближчим часом очікується ще й «CoronaVac», Sinovac (Китай).

ВООЗ і більшість країн світу схвалили і дозволили для застосування 9 вакцин:

- «BNT 162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)», Pfizer-BionTech (US), Nucleoside modified mRNA (основа – нуклеозидмодифікована мРНК).
- «mRNA-1273» (Moderna, USA), mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (основа – мРНК, інкапсульована в ліпідні наночастинки).
- «AZD1222», AstraZeneca, University of Oxford (UK), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2).
- «AZD1222», SK BIO, AstraZeneca (Korea), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2).
- «Covishield ChAdOx1_nCoV-19 (India)», (Serum Institute of India), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2).
- «Ad 26.COV2.S», Johnson & Johnson, Janssen Infection Diseases & Vaccines (USA) Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein (основа – рекомбінантна вакцина, що не реплікується, на базі аденовірусного вектора типу 26 (Ad26), що кодує Spike або S-білок SARS-CoV-2).

• «Sputnik V», The Gamaleya National Center (Russian Federation), Human Adenovirus Vector – based COVID-19 vaccine (основа – 2 вірусні вектори на базі аденовірусів людини (26 і 5 серотипів – rAd26 і rAd5, що несуть ген вірусу SARS-CoV-2, який кодує його S-білок).

- «SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)», Inactivated (InCoV) or «BBIBP-CoV», Sinopharm/BBIBP (Beijing Bio-Institute of Biological Products Co-Ltd, China), Inactivated, produced in Vero cells (основа – інактивованний SARS-CoV-2, вирощений на культурі клітин Vero).
- «SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)», Inactivated (InCoV)», (Sinovac), Inactivated, produced in Vero cells (основа – інактивованний SARS-CoV-2, вирощений на культурі клітин Vero) [3].

Але насправді у світі вже застосовують значно більше вакцин, дозволених органами влади окремих держав. Йдеться про РФ, Китай, Індію і низку інших країн. Це такі вакцини:

- «EpiVacCorona» (Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology, Russian

Продовження на стор. 4.

А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької місцевої ради (КМР), КП «Криворізький центр здоров'я» КМР;
В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **Л.А. Бондаренко**, Дніпровський державний медичний університет

Практична оцінка ефективності, доцільності та безпечності застосування вакцин від COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.

Federation), Peptide antigen (основа — білковий антиген).

- «COVID-19 Inactivated Vaccine» (Wuhan's subdivision of CNBG (China National Biotech Group), subsidiary of China National Pharmaceutical Group (Sinopharm), Inactivated (основа — хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2).

- «COVID-19 Inactivated Vaccine» (Beijing's Wuhan's subdivision of CNBG (China National Biotech Group), subsidiary of China National Pharmaceutical Group (Sinopharm), Inactivated (основа — хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2).

- «CoronaVac» (Sinovac, China), Inactivated (основа — хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2).

- «Covaxin» (Bharat Biotech, India), Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) (основа — інактивованій SARS-CoV-2, вивчений на культурі клітин Vero).

За даними ВООЗ, на сьогодні на етапі доклінічних досліджень перебуває 184 ковідні вакцини, 83 — на стадії клінічних досліджень, очікують дозволів і впровадження в клінічну практику — 8.

Нижче наведено джерело із сайту ВООЗ, в якому вказані також можливі кандидати на впровадження в клінічну практику, які ще перебувають на стадії розробки, доклінічних і початкових етапів клінічних випробувань. Це «COVID-19 — Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. WHO» (COVID-19 — ситуація у світі з розробкою нової вакцини-кандидата від коронавірусу) [3-5].

Наведені дані показують, що, незважаючи на активну боротьбу людства з COVID-19, поки перемагає вірус. Із уже наявного досвіду стає зрозуміло, що в умовах глобалізації, активної міграції людей через економічні і військові катаклізми карантинні й інші заходи обмеження, особливо на тлі мутацій SARS-CoV-2, не дали значущого ефекту. Залишилася тільки надія на те, що населенню планети вдасться все ж досягти необхідного рівня РІЗ для створення хоча б тимчасового активного колективного імунітету. По суті його можна досягти двома шляхами: «пасивним» — тобто очікувати, коли на COVID-19 перехворіє і збереже тимчасовий імунітет понад 80% світової популяції; «активний» варіант — це вакцинація.

Ми досі не знаємо, скільки насправді тих, хто перехворів і хворіє на COVID-19 щодня. І сьогодні, навіть за наявності численних діагностичних систем, є дуже приблизні дані щодо захворюваності на COVID-19. Насправді реальні цифри значно перевищують офіційні як в окремих країнах, регіонах, так і у світі. Просте математичне моделювання епіпроцесу та епідеміологічна практика показують, що справжні показники захворюваності на COVID-19 перевищують офіційні мінімум у декілька разів, а можливо, і на порядок (за винятком невеликих країн і регіонів, де практично все населення охоплене діагностичними дослідженнями стосовно SARS-CoV-2).

Тому важко сказати, який зі згаданих двох шляхів успішніший. Якщо брати до уваги офіційні дані, то це вакцинація, а якщо спиратися на реальні, то надійнішим здається природне зростання рівня захворюваності і формування постінфекційного імунітету. Крім того, ефективність вакцин, їх безпечність, адекватність доз і режимів застосування далекі від заявлених розробниками і виробниками. Адже раніше для створення ефективної і, головне, безпечної вакцини потребувалося не менше 10 років. По суті,

нічого в цій сфері не змінилося, крім зниження жорстких вимог до виробництва самих вакцин і значної «лібералізації» в проведенні до- і клінічних досліджень їхньої ефективності і безпечності застосування! Проте всього за рік у світі з'явилося понад 10 ковідних вакцин, які пройшли етапи від розробки до широкого практичного застосування, — усього за декілька місяців. Здійснити всі необхідні експертизи хоча б виходу вакцин на початковий етап клінічних випробувань за такий короткий термін фізично неможливо! Проте вони вже впроваджені в найширшу клінічну практику — більш як 260 млн осіб уже вакциновано.

Така надшвидкість стала можливою тільки через серйозну загрозу внаслідок інфекції SARS-CoV-2 для здоров'я і життя людей. Однак чи є ця загроза такою насправді? Якщо відсторонитися від морально-етичних аспектів, які, по суті, і стали відправною точкою для пом'якшення вимог до вакцин і багато в чому навіть «істерії» з боку влади багатьох, передусім «розвинених» країн, а провести неупереджений аналіз, спираючися лише на об'єктивні дані статистичних досліджень, можна з упевненістю стверджувати, що проблема COVID-19 доволі серйозна, але не настільки трагічна.

За офіційними даними, смертність від COVID-19 не перевищує 2,5%. При цьому необхідно визнати, що на сьогодні в нас немає реальних даних для об'єктивної характеристики як самої COVID-19, так і її епідемічного процесу.

Що ж до вакцинації, тут з об'єктивністю ще гірше.

У разі будь-якої вакцинальної кампанії, яку, ба більше, проводять у таких глобальних масштабах, мають бути чітко визначені три основні аспекти, а саме:

- ефективність;
- безпека;
- доцільність застосування.

Нині про жоден із них стосовно вакцин немає достовірної та об'єктивної інформації! Довіра до багатьох організацій міжнародного рівня, зокрема до ВООЗ, значуще ослаблена. Варто тільки згадати корупційні скандали довкола ВООЗ із препаратом Таміфлю (Oseltamivir) у 2010 р. на тлі пандемії грипу (H1N1), фактичну безпорадність цієї організації як флагмана боротьби з пандемією COVID-19 із постійною, нерідко кардинальною, зміною рекомендацій з етіотропної терапії SARS-CoV-2-інфекції, невмілу координацію протиепідемічних заходів, доволі сумнівні, з точки зору навіть рядового епідеміолога, основні протиепідемічні рекомендації, як-от «миття рук», «дотримання дистанції» та інші, у тому числі курйозні, способи захисту. Вагомим аргументом щодо неспроможності ВООЗ була також відмова США від подальшого фінансування цієї організації — начебто з міркувань прагматизму і практичності американської влади та й самих американців. Підтвердженням зниження авторитету ВООЗ стала також і нинішня кампанія з вакцинацією від коронавірусної інфекції. Багато країн розпочали вакцинацію без офіційного дозволу ВООЗ і схвалення нею використовуваних вакцин.

Але є й об'єктивні причини для лібералізації ВООЗ нормативних вимог задля забезпечення максимального доступу до безпечних і ефективних вакцин, які відповідають міжнародним стандартам якості й виробництва. Це надзвичайна ситуація, пов'язана з пандемією COVID-19, і відсутність на сьогодні вакцин із реально доведеною високою ефективністю й безпекою. Тому ВООЗ і почала процедуру PQ/EUL (Requalification / Emergency Use Listing) — тобто прекваліфікацію вакцин і правил їх використання в надзвичайних ситуаціях.

Проте навіть в умовах зниження вимог до якості і безпеки досі немає реальних і об'єктивних даних стосовно оцінки ефективності вакцин і постінфекційного імунітету до SARS-CoV-2.

У доступній літературі є заяви виробників про той чи інший рівень ефективності, виражений у відсотках. Імовіріше за все, йдеться про рівень формування після вакцинації протекторного імунітету від SARS-CoV-2 у певної частки осіб, які отримали конкретну вакцину. Ці цифри дуже різняться — від 50 до 95%. Але жоден із виробників не повідомляє про ті критерії і показники, якими він керувався для визначення такої ефективності.

Найпростішим, достовірнішим, об'єктивнішим, загально визнаним і об'єктивним для будь-якої вакцини є оцінка її ефективності після досягнення певного рівня поствакцинального імунітету, вираженого в рівні імуноглобулінів класу G у МО/мл (IU/ml) або, рідше, — у титрах сумарних антитіл. Ці дані має наводити у своїх інструкціях сам виробник вакцин, і таку ж інформацію у діагностичних тест-системах нерідко надають і виробники цих тестів. Але стосовно COVID-19 таких даних досі немає.

Про об'єктивні причини ми ще скажемо. Але все ж треба зазначити, що до недавнього часу ні у виробників вакцин, ні в дослідників через відсутність методів і способів кількісної оцінки рівня гуморального імунітету не було інструменту для отримання таких даних. Якісні і напівкількісні методи для таких досліджень фактично непридатні, навіть у разі використання «усіяких хитрощів», про які також буде сказано нижче.

Таким чином, на сьогодні відсутні дані про так званий захисний рівень IgG від SARS-CoV-2. Тому поки що ми не можемо реально оцінити таке:

- Яким має бути мінімальний захисний рівень антиковідних IgG?
- Чи забезпечує вакцинація захисний імунітет у конкретної людини?
- Чи є в конкретної особи захист від COVID-19 у вигляді мінімального захисного рівня антитіл?
- Яким має бути пороговий рівень антиковідних антитіл, при якому вакцинація ще безпечна, і коли вона вже небезпечна, з огляду на можливий розвиток алергічних і анафілактичних реакцій?
- Нижче за який рівень антиковідних антитіл пацієнт матиме високий ризик розвитку феномену «антитілозалежного посилення інфекції»?

Це короткий список необхідних показників, які базуються всього лише на єдиному показнику — рівні або концентрації в крові пацієнта антиковідних антител певного класу (найчастіше IgG), вираженого в МО/мл, згідно з «універсальним міжнародним стандартом (стандартами)» для таких антитіл або ж у вигляді титрів (також згідно з аналогічним стандартом, але для оцінки в титрах). Забігаючи наперед, зазначимо, що не можна сприймати серйозно дослідження, в яких результати оцінки рівня антиковідних антитіл виражаються у вигляді «відносних», «довільних» і, ще гірше, «оптичних» одиниць (OU/ml, OD/ml, AU/ml, опт. од./мл та ін.).

Українською, що для якісного і, особливо, кількісного визначення рівня антиковідних антитіл виробники діагностичних систем використовують різні вірусні білки (найчастіше структурні), або навіть якщо використовуються той самий білок (наприклад, Spike-білок SARS-CoV-2), то як діагностичний антиген у системі різні виробники використовують різні структурні компоненти такого білка.

Тобто немає єдиного або хоча б однакового діагностичного стандарту, який би приводив до виявлення антиковідних антитіл різної специфічності фактично до різних антигенів SARS-CoV-2.

Саме цей факт не дає можливості стандартизувати результати таких тестів, і це наочно проілюстровано в ще неопублікованому дослідженні, де тест-системи різних виробників, які навіть використовують позитивний антитільний «контроль» і «калібратори», створені на базі чинних міжнародних стандартів (NIBSC code: 20/136 і 20/268). Такі тест-системи дають суперечливі результати, які складно зіставити [6].

На жаль, відповідей на ці питання до сьогодні немає. Тому й оцінити ефективність, безпеку й доцільність застосування ковідних вакцин ми не можемо. Проте такі дослідження вже започаткували!

Незважаючи на те що пандемія COVID-19 триває вже другий рік, а рік тому почали застосовувати й перші імуноферментні (ІФА), імунохроматографічні (ІХА) та імунохемілюмінесцентні (ІХЛА) тест-системи для якісного виявлення в крові людини імуноглобулінів класів IgG та IgM до різних антигенів (найчастіше до нуклеокапсидного антигену і Spike-білка) SARS-CoV-2, тільки недавно почали з'являтися тест-набори, у тому числі й українських виробників, для кількісної оцінки вмісту антиковідних антитіл класу IgG.

Це стало можливим тільки після того, як наприкінці 2020 року на біотехнологічному ринку з'явилися розроблені NIBSC (The National Institute for Biological Standards and Control, Велика Британія) і затверджені ВООЗ стандарти:

- «WHO International Standard First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136 Instructions for use (Version 2.0, Dated 17/12/2020)» [7] і

- «WHO Reference Panel First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin NIBSC code: 20/268 Instructions for use (Version 3.0, Dated 17/12/2020)» [8].

Перший (код 20/136 за NIBSC) є стандартом для сумарних (усіх класів) нейтралізуювальних антиковідних до різних антигенів і білків SARS-CoV-2 антитіл (в 1 ампулі в ліофілізованому вигляді міститься 250 МО антитіл). При відновленні стандарту 0,25 мл дистильованої води отримуємо готовий стандартний зразок із вмістом антитіл у концентрації 1000 МО/мл. Саме на базі цього стандарту було запропоновано створювати нові стандарти для різних класів імуноглобулінів до різних антигенів SARS-CoV-2. Але в цьому разі пропонувалося переводити МО (IU) в довільні зв'язувальні одиниці або «Binding antibody units» (BAU), де 1 МО стандарту сумарних зв'язувальних антитіл першого стандарту з кодом 20/136 буде еквівалентна 1 BAU вже конкретного класу імуноглобулінів, специфічних до різних антигенів SARS-CoV-2.

Тому на базі першого стандарту був розроблений другий стандарт із кодом 20/268 за NIBSC, який по суті є панеллю стандартів із відомим вмістом антиковідних антитіл, як сумарних нейтралізуювальних (Neut Ab), так і специфічних до конкретних антигенів SARS-CoV-2, а саме anti-RBD IgG (антитіла до рецептор-зв'язувального домену (RBD) поверхневого глікопротеїну S або Spike-білка SARS-CoV-2), anti-S1 IgG (антитіла до S1 субодиниці S-білка SARS-CoV-2), anti-Spike IgG (антитіла до власне Spike або S-білка SARS-CoV-2) і anti-N IgG (антитіла до нуклеокапсиду SARS-CoV-2). Уміст зазначених антитіл у цій панелі виражений не в МО/мл чи IU/ml, а в BAU/ml, тобто в довільних одиницях зв'язування, за винятком сумарних нейтралізуювальних антитіл, уміст яких, згідно зі стандартом із кодом 20/136, виражений у вигляді МО/мл або IU/ml.

Пропозиція використовувати стандарт 20/136 як еталон (тобто замість МО/мл чи IU/ml — BAU/ml) має важливе смислове навантаження, оскільки в першому стандарті вказаний уміст anti-SARS-CoV-2 імуноглобулінів сумарного пулу різних класів і різної специфічності (до різних антигенів SARS-CoV-2). А окремих стандартів для конкретних класів імуноглобулінів із конкретною специфічністю

до окремих антигенів SARS-CoV-2, рівень яких можна було б виразити в МО/мл, ще немає. Тому другий стандарт 20/268 у вигляді панелі IgG, спрямованих до окремих антигенів вірусу, є першим кроком для створення серії або панелей стандартів для окремих класів імуноглобулінів до різних окремих антигенів SARS-CoV-2, де їхній уміст буде виражений у вигляді МО/мл. Проте необхідно зазначити, що на сьогодні розробка таких вузькоспрямованих стандартів і недоцільна, і навіть марнотратна.

Важливо, що в другому стандарті (20/268), на відміну від першого (20/136), навіть у назві файлу для скачування із сайту NIBSC — «20-268_WHO_panel_neutralization_Ab» вказані не «зв'язувальні», а саме «нейтралізувальні» антитіла. Водночас файл для скачування першого стандарту має назву «20-136_WHO_Standart_Immunoglobulin» і відображає суть самого стандарту як «стандарту імуноглобуліну». Можливо, розробники цих стандартів використовували терміни «зв'язувальні» і «нейтралізувальні» як синоніми, що допустимо для лабораторних діагностичних методів дослідження, але в імунології ці терміни мають різне значення, оскільки зв'язувальні і нейтралізувальні антитіла за своїми функціями в імунному та інфекційному процесах значуще відрізняються. Для стандартів міжнародного рівня така достійність неприпустима і має бути усунена або досконало роз'яснена. Але цю неточність можна тимчасово проігнорувати, з огляду на те що це перші стандарти anti-SARS-CoV-2 імуноглобулінів.

Ці стандарти дали можливість розробникам і виробникам діагностичних тест-систем зробити принциповий перехід від тест-систем із якісного до «напівкількісного» виявлення антиковідних антитіл до діагностичних наборів для їх кількісного визначення.

Дійсно, такі тест-системи вже з'явилися, і вони не поодинокі, але все ще далекі від уніфікації. Передусім це стосується різноманіття використовуваних діагностичних антигенів. Так, різні виробники у своїх діагностичних системах використовують різні компоненти SARS-CoV-2 або їхні генно-інженерні аналоги, такі як Spike-структурний білок (глікопротеїн) вірусу, S1 субодиницю S-білка, RBD домен S-білка, нуклеокапсидний або N-білок та ін. [6].

Відсутність уніфікації спостерігається і щодо внутрішніх контролів, калібраторів, формул розрахунку і меж обліку показників результатів досліджень у цих тест-системах. Тому такий детальний опис стандартів NIBSC-20/136 і -20/268, їх характеристика й аналіз були потрібні для адекватної повноцінної та, головне, однакової оцінки показників результатів кількісних тест-систем різних виробників, оскільки навіть при використанні ними цих стандартів результати досліджень згаданих тест-систем дуже відрізняються і потребують серйозної корекції.

Тому не варто сподіватися, що використання новітніх діагностичних тест-систем із кількісного виявлення антитіл до компонентів SARS-CoV-2 навіть авторитетних виробників дасть можливість уже сьогодні оцінювати динаміку антитілоутворення в процесі недуги і подальше формування активного післяінфекційного чи післявакцинного імунітету, розробку показників захисного індивідуального і популяційного рівня антитіл до SARS-CoV-2, ефективність, доцільність і, головне, — безпеку різних коронавірусних вакцин.

Саме для усунення цієї проблеми в стандарті NIBSC-20/136 і було запропоновано замінити показник рівня антитіл МО/мл (чи IU/ml) на умовні одиниці — BAU/ml, а також застосовувати стандарт 20/268. Це не вирішує проблему кардинально, проте дає можливість максимально уніфікувати результати оцінки рівня антиковідних антитіл для тест-систем різних виробників, що використовують різні структурні білки (гліко- і нуклеопротеїди) SARS-CoV-2.

Але якщо для оцінки постінфекційного імунітету можна продовжувати використовувати напівкількісні методи дослідження без жорсткої уніфікації, то для оцінки

поствакцинного протекторного рівня антитіл і безпечності вакцинації одноманітність використовуваних діагностичних тестів не просто необхідна, а обов'язкова!

Чи можливе розв'язання зазначеної проблеми вже зараз? Так, але тільки за умови використання тих самих діагностичних систем конкретного виробника (краще навіть однієї партії продукції), що дотримується єдиного стандарту, наприклад 20/136, із виявлення рівня сумарних антитіл до SARS-CoV-2 (у МО/мл або BAU/ml) чи IgG до його S-глікопротеїну (у BAU/ml), застосовуючи стандарт 20/268. Однак, з огляду на надзвичайну актуальність проблеми, необхідно прагнути до повної уніфікації використовуваних діагностичних тестів.

Проблему «кількісної», а не якісної оцінки протекторного антиковідного імунітету, ефективності щеплення та вибору вакцин, режимів і доз їх застосування, безпеки й доцільності вакцинації вже неодноразово намагалися вирішувати, використовуючи діагностичні тести за якісним і напівкількісним визначенням антитіл. Але через недосконалу технологію створення діагностичних наборів для ІФА та ІХІА зробити це практично неможливо. Постає питання — чому?

Обидва методи передбачають облік спектрофотометрії результатів — або при прямому порівнянні оптичної щільності (ОЩ) зразка (показання приладу) і «позитивного» контролю, або перерахувавши ОЩ зразка за пропонованою виробником формулою в так званий коефіцієнт позитивності. У першому випадку розраховується «пограничний» (або «критичний») рівень (його ще позначають як «Cut off» чи «індекс переривання») для обліку результатів ОЩ зразка. Якщо вона буде рівна «критичному» рівню або вища за нього, результат такого зразка буде позитивним, якщо нижча — негативним. Розрахунок критичної ОЩ нескладний: $OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A$, де $OЩ_{сер\ НК}$ — це середнє арифметичне значення ОЩ негативних контролів тест-набору (їх зазвичай 3), а «А» — число, розраховане виробником. ОЩ негативних контролів зазвичай не перевищує 0,02-0,05, а при $OЩ > 0,1$ такий контроль не враховується і підлягає заміні, хоча бувають і вищі значення (наприклад, 0,15). Число «А», як правило, змінюється в інтервалі від 0,1 до 0,4 (можуть бути й інші показники). У другому випадку розрахунок і облік складніші, але базуються також на $OЩ_{крит}$. У цьому разі розраховують індекс обліку, який найчастіше називають «індекс (або коефіцієнт) позитивності» (ІП). $ІП = OЩ_{взрщ} / OЩ_{крит}$. Далі виробник розраховує і наводить облікові показники ІП (вони можуть бути в кожного виробника і кожний тест-системи того ж виробника різними!). Найчастіше є три інтервали обліку — позитивний результат, негативний і такий, що не враховується, — «сіра зона». Як приклад можна навести такі показники обліку ІП для тест-набору «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG»: якщо $OЩ_{взрщ} < 0,9$ — це негативний результат; якщо лежить в інтервалі $0,9 \leq OЩ_{взрщ} \leq 1,1$ — це «сіра зона»; якщо $OЩ_{взрщ} > 1,1$ — результат позитивний. Зазначимо, що бувають і тест-системи зі «зворотним обліком», наприклад де $OЩ_{взрщ} < 1$ — це позитивний, а не негативний результат. Лабораторія видає саме показники $OЩ_{взрщ}$, а не реальний результат, щоправда, зазначаючи інтервали обліку ІП, щоб клініцист сам зміг інтерпретувати результати пацієнта. На жаль, це часто вносить серйозну плутанину, а нерідко і помилки!

Також необхідно визначитися і з можливими показниками ІП. Для кожного тест-набору вони можуть бути різними, оскільки багато показників. Наприклад, «А» у формулі розрахунку $OЩ_{крит}$ розраховує сам виробник. Отже, нам треба визначитися з граничними показниками ІП. Але спочатку визначимо межі $OЩ_{крит}$ ($OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A$). Оскільки $OЩ_{НК}$ лежить у межах 0,02-0,1 і, рідше, вище (0,15), то середнє арифметичне зазвичай трьох $OЩ_{НК}$ буде також в інтервалі 0,02-0,1-0,15. Тоді $OЩ_{крит} = 0,02-0,15 + 0,2-0,4$ або 0,22-0,55.

$OЩ_{взрщ}$ не може перевищувати 3,0 (лежить в інтервалі від 0 до 3,0), оскільки спектрофотометр технічно не розрахований на вищі показники. Підставляючи у формулу $ІП = OЩ_{взрщ} / OЩ_{крит}$ інтервальні значення $OЩ_{взрщ}$ та $OЩ_{крит}$, отримуємо мінімальне значення ІП, близьке до нуля, а максимальне — в інтервалі 5,5-13,5 ($0 \leq ІП \leq 13,5$). Якщо розрахувати можливий інтервал ІП для напівкількісної тест-системи «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG», він буде рівний; виходячи з того, що $OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A = 0,02-0,03 + 0,3 = 0,32-0,33$, то ІП буде в інтервалі від 0 до 9,1 і вище. Ці дані важливі і будуть дуже потрібні для подальшого аналізу проблеми.

Саме такий інтервал значень ІП і саме показник ІП дає можливість деяким авторам використовувати його для можливої кількісної, а точніше — «напівкількісної» оцінки вмісту в крові пацієнтів імуноглобулінів різних класів, часто це тільки IgG. Деякі дослідники [9] навіть пропонують новий показник у вигляді індексу або коефіцієнта «серопозитивності» та активно його використовують. Але простий аналіз дає підстави стверджувати, що цей «новий» показник являє собою лише підміну слова «позитивності» шляхом додавання до нього префіксу «серо-», що фактично є розрахунковим ІП, розробленим виробником для внутрішнього обліку результатів діагностичного дослідження тест-системи.

Тому «коефіцієнт серопозитивності» — не новий, а всього лише «придуманий» показник або нова назва ІП. Проте варто віддати належне авторам досліджень імунітету при COVID-19 в тому, що вони зважилися на використання хоч якихось даних і спробували максимально «витиснути» з наявних тест-систем хоча б якісь показники, нехай примарні, так званої напівкількісної оцінки рівня антиковідних антитіл класу IgG.

Пояснимо, чому згадані цифрові показники не можна застосовувати для конкретної числової оцінки рівня, або концентрації, антитіл. У тест-системах для ІФА і подібних до них зазвичай використовують один «позитивний» контроль, що містить специфічні антитіла, які виявляються цією тест-системою. Але рівень зазначених антитіл у цьому контролі може істотно змінюватися в різних партіях тест-наборів того ж виробника. Тим більше він серйозно відрізнятиметься від рівня антитіл у наборах різних виробників тестів для ІФА! Крім того, залежність ОЩ різних концентрацій антитіл навіть у стандартах при одномоментному дослідженні не є лінійною (лінійність можлива тільки в окремих інтервалах концентрацій антитіл).

Для побудови графіка або комп'ютерного розрахунку формули концентрацій потрібний «калібратор» — набір стандартизованих взірців із відомим рівнем специфічних антитіл. Тільки тоді можна або побудувати «примітивний» графік для обліку, або комп'ютер запропонує регресійну математичну модель у вигляді формули або самостійно розраховуватиме рівень антитіл у досліджуваному зразку за його ОЩ. Без «калібратора» та уніфікованого стандарту для його приготування кількісний і, головне, достовірний облік рівня антитіл у зразках неможливий. Мовитися може тільки про більший або менший його рівень, і все!

А якщо з «якісних» і «напівкількісних» наборів для ІФА створити кількісні тест-набори, виразивши рівень антитіл або в «титрах», що простіше і достовірніше, або в умовних чи довільних одиницях? Деякі виробники саме це й зробили, позначаючи ці одиниці як AU («Arbitrary Units»). Але це можливо лише за умови, якщо для оцінки рівня антитіл використовуватимуть тест-системи тільки однієї партії того самого виробника, який має власний або уніфікований стандарт із конкретним і постійним умістом досліджуваних специфічних антитіл.

До грудня 2020 такого стандарту не було. Тому всі дослідження кількісної оцінки імунітету при COVID-19, зокрема й поствакцинного, до впровадження в практику

міжнародних уніфікованих стандартів WHO NIBSC код 20/136 і 20/268 були лише орієнтовними. Така можливість з'явилася тільки зараз, разом із появою тест-систем для кількісного визначення рівня специфічних антиковідних антитіл, що опираються на вказані стандарти. Це вкрай важливо, особливо для оцінки ефективності вакцин, корекції режимів їх застосування і безпеки.

Сьогодні такі тест-системи мають комерційне застосування. Зокрема, набори вітчизняних виробників — «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG QuantiSpike™» і «DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgG», де рівень антитіл виражений відповідно в BAU/ml і титрах. Зазначимо, що тест-система «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG QuantiSpike™» виявляє рівень IgG, специфічних до S-білка коронавірусу, а «DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgG» — до його нуклеокапсидного антигена.

У ще офіційно неопублікованому дослідженні, розміщеному на одному з інтернет-ресурсів MedRvix (сервер препринта (передпублікації) для дослідників у галузі охорони здоров'я) [6] оцінювали характеристики 5 тест-систем для кількісної оцінки рівня IgG. Наводимо їх характеристики.

Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (Roche S tAb): виробник — Roche Diagnostics (м. Роткрейц, Швейцарія); метод дослідження — хемілюмінесцентний аналіз; виявляє сумарні антитіла проти рецептор-зв'язувального домена (RBD) S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів — 0,4-2 500 Од/мл; порогове значення чутливості — 0,8 Од/мл.

Abbott SARS-CoV-2 IgG II (Abbott S IgG): виробник — DiaSorin (м. Стілуотер, США); метод дослідження — ІФА хемілюмінесцентних мікрочастинок (квантовий тест); виявляє IgG проти RBD S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів — 21-40 500 Од/мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості ≥ 50 Од/мл.

DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 TrimericS IgG (DiaSorin TriS IgG): виробник — DiaSorin (м. Стілуотер, США); метод дослідження — хемілюмінесцентний аналіз; виявляє IgG проти тримерного S-білкового антигена SARS-CoV-2; діапазон вимірів — 1,68-800 Од/мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості ≥ 13 Од/мл.

DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 S1/2 CLIA (DiaSorin S1/2 IgG): метод дослідження — хемілюмінесцентний аналіз; виявляє IgG проти комбінованого антигена S1/S2 субодиниць S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів — 3,8-400 Од/мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості $\geq 12-15$ Од/мл.

Virion\Serion ELISA agile SARS-CoV-2 IgG (Serion IgG): виробник — Institut Virion-Serion (м. Вюрцбург, Німеччина); метод дослідження — ІФА; виявляє IgG проти загального S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів — 3-250 Од/мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості $\geq 10-15$ Од/мл.

Під час оцінки результатів дослідження в цих тест-системах виявилось, що за міжнародним стандартом WHO NIBSC-20/136 із умістом нейтралізувальних антитіл 1000 МО/мл (для уніфікації і як еквівалент запропоновані замість МО довільні зв'язувальні одиниці BAU) ці результати далекі від стандарту, а їх облік підлягає серйозній корекції — потребує поправочних коефіцієнтів. Результати лише однієї тест-системи — «Roche S tAb» практично повністю відповідали стандарту.

Облік результатів за стандартом для «Abbott S IgG», «DiaSorin TriS IgG» і «Serion IgG» потребував поправочних коефіцієнтів, які становили 0,143; 2,1 і 2,6 відповідно, для того щоб отримані результати можна було якось уніфікувати і погоджувати зі стандартом WHO NIBSC-20/136 і перевести результати тестів з їх довільних одиниць (AU/ml) в єдиний для всіх тест-систем показник — BAU/ml.

Причина таких відмінностей у результатах оцінки тих самих зразків сироваток у різних тест-системах пояснюється таким чином. Це не відмінності

Продовження на стор. 6.

А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької місцевої ради (КМР), КП «Криворізький центр здоров'я» КМР;
В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **Л.А. Бондаренко**, Дніпровський державний медичний університет

Практична оцінка ефективності, доцільності та безпечності застосування вакцин від COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.

в технологічних процесах чи методах дослідження, а виявлення в зразках хоч і антиковідних IgG, але різної специфічності, тобто спрямованих до різних антигенів або до епітопів цих антигенів SARS-CoV-2. Тому вирішенням проблеми буде уніфікація використання в різних тест-системах єдиного стандартизованого діагностичного антигена, що особливо важливо для оцінки поствакцинного імунітету. Перш за все це стосується S-білка SARS-CoV-2, оскільки практично всі ковідні вакцини стимулюють синтез імуноглобулінів до SARS-CoV-2 саме специфічних до його S-білка чи до його компонентів.

Наведені дані показують, що в згаданому дослідженні всі проаналізовані тест-системи показали хорошу кореляцію, але й у разі застосування поправочних коефіцієнтів показники різних тестів не були повністю взаємозамінними, навіть при перерахунку в BAU/мл із використанням міжнародного стандарту BOO3 для специфічних імуноглобулінів анти-SARS-CoV-2. Використовуючи поправочні коефіцієнти, узгодження цих різних тестів із наведеним їхніми показниками до єдиної розмірності в BAU/мл, ми в короткостроковій перспективі вирішили тактичне завдання уніфікації та узгодження. Але це лише наголошує на необхідності подальшої стандартизації кількісної оцінки постінфекційного і поствакцинного імунітету до SARS-CoV-2 як за стандартами імуноглобулінів людини, так і за діагностичними антигенами для відповідних тест-систем [10, 11].

Алгоритм оцінки доцільності і безпечності застосування вакцинації від COVID-19 з урахуванням відсутності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2

У ситуації, що склалася, необхідно виходити з того, що в осіб, які перенесли COVID-19 і одужали, імунітет до SARS-CoV-2 зберігається протягом 3-6 міс, а активний — не менше 3 місяців. Врахуймо й те, що в багатьох пацієнтів була безсимптомна форма COVID-19, а також той факт, що значна частина осіб, які перенесли за останні 6 міс ГРВІ, на момент захворювання не обстежені щодо COVID-19. Не варто забувати і про серйозну небезпеку розвитку на тлі вакцинації так званого антитілозалежного ефекту посилення інфекції [12].

Передусім необхідно розділити пацієнтів на 2 групи: перша — це ті, хто перехворів на COVID-19, друга — особи, які не хворіли на COVID-19.

Тепер необхідно оцінити доцільність і необхідність вакцинації для кожної з двох груп.

Для першої групи

1. Вакцинація недоцільна, якщо людина перенесла COVID-19, що підтверджено даними ПЛР-аналізу і/або наявністю в неї антитіл до SARS-CoV-2, причому від моменту одужання минуло не більше 3 місяців. З огляду на теоретичну можливість розвитку серйозних побічних ефектів у вигляді анафілактичних реакцій, вакцинація може бути навіть небезпечною.

2. Якщо людина хворіла на COVID-19, що підтверджено даними ПЛР-аналізу і/або наявністю в неї антитіл до SARS-CoV-2 і з моменту одужання минуло понад 3 міс, — потрібен моніторинг наявності в пацієнта антиковідних антитіл. Якщо IgG до SARS-CoV-2 у такої особи зберігаються — вакцинація недоцільна, якщо ж антитіла зникають — щеплення показане.

Для другої групи перед вакцинацією обов'язковою умовою є дослідження

на наявність у пацієнтів антиковідних антитіл класів IgM і IgG.

1. Якщо одночасно виявлені IgM і IgG до SARS-CoV-2, то з високою ймовірністю така особа перенесла COVID-19 упродовж останніх 3 місяців. За таких обставин вакцинація недоцільна і навіть небезпечна — через уже згадану причину.

2. Якщо ж у пацієнта виявлені тільки IgM до SARS-CoV-2 (за умови абсолютної достовірності даних, коли лабораторна помилка виключена), то, вірогідно, він хворіє на гостру форму COVID-19. У такому разі вакцинація протипоказана й небезпечна.

3. Якщо виявлені тільки IgG до SARS-CoV-2 (за умови абсолютної достовірності даних, коли лабораторна помилка виключена), то з високою ймовірністю коронавірусна хвороба була перенесена понад 3 міс тому. Для таких людей вакцинація недоцільна.

4. Якщо ані IgM, ані IgG до SARS-CoV-2 у пацієнта не виявлені, найімовірніше він не хворів на COVID-19. Тому вакцинація потрібна.

У пацієнтів першої і другої групи, в яких виявлені IgG до SARS-CoV-2 і яким вакцинація визнана недоцільною, потрібен динамічний контроль відповідних IgG з інтервалом 1 раз в 1-2 міс впродовж не менше 3 міс, а пізніше — не рідше 1 разу на місяць.

За відсутності таких антитіл вакцинація показана.

Алгоритм оцінки доцільності і безпечності застосування вакцинації від COVID-19 з урахуванням наявності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2

Пацієнтів так само необхідно розділити на дві групи: перша — ті, хто перехворів на коронавірусну хворобу, друга — особи, які не хворіли на COVID-19.

Для першої групи

1. Через 3 міс після одужання потрібен динамічний контроль рівня IgG до SARS-CoV-2 в МО/мл.

• Якщо рівень зазначених IgG нижчий від мінімального захисного — вакцинація показана.

• Якщо він дорівнює мінімальному захисному або перевищує його — вакцинація недоцільна.

• Якщо цей рівень укр. високий — вакцинація не показана і дуже небезпечна, з огляду на можливість розвитку анафілактичних реакцій.

Для другої групи обов'язковою умовою перед вакцинацією є дослідження на наявність антитіл класів IgM і IgG до SARS-CoV-2. Якщо IgG виявлені — обов'язково визначають їх рівень у МО/мл.

Далі — алгоритм, ідентичний описаному раніше для другої групи (з урахуванням відсутності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2), за винятком пункту 3, який треба викласти в такій редакції.

Якщо в пацієнта достеменно виявлені тільки IgG до SARS-CoV-2 (лабораторна помилка абсолютно виключена) і їхній рівень:

- нижчий від мінімального захисного — вакцинація показана;
- дорівнює мінімальному захисному або перевищує його — вакцинація недоцільна;
- укр. високий — вакцинація не показана і дуже небезпечна з урахуванням високої ймовірності розвитку анафілактичних реакцій.

Оцінка ефективності вакцин

З появою міжнародних стандартів (NIBSC-20/136 і -20/268) кількісного вмісту в крові пацієнтів антиковідних антитіл (сумарних або IgG), що мають різну специфічність до різних антигенів SARS-CoV-2 або до їхніх окремих компонентів, у клінічній

практиці застосовують доступні діагностичні тест-системи з кількісним визначенням рівня антиковідних антитіл. Ці тест-системи дають можливість кількісно визначити в крові людини саме IgG, специфічні до S-білка SARS-CoV-2 (до повного глікопротеїду, його субодиниць або окремих сегментів білка).

Таким чином, з'явилася реальна можливість достовірної оцінки активності й тривалості активного постінфекційного і поствакцинного індивідуального і колективного імунітету.

Ми не враховуватимемо той факт, що ці діагностичні системи ще недосконалі, оскільки далекі від уніфікації і стандартизації. Зараз цією обставиною можна нехтувати, хоча згодом все ж необхідно опиратися на жорстку стандартизацію для реальної і достовірної кількісної оцінки імунітету до SARS-CoV-2. Описані вище 5 тест-систем від чотирьох виробників за умови дотримання офіційного стандарту WHO NIBSC-20/136 із умістом нейтралізовальних антитіл 1000 МО/мл (для уніфікації стандартів МО/мл запропоновано виражати в довільних зв'язувальних одиницях BAU/ml) показали, що облік їх результатів потребує корекції і поправочних коефіцієнтів від 0,143 до 2,6 (0,143; 2,1; 2,6). Результати лише однієї тест-системи повністю відповідали міжнародному стандарту WHO NIBSC-20/136.

Вихід із цієї ситуації простий, хоч і досить умовний. Нині вимагати від виробників діагностичних систем змінювати технологію і кардинально корегувати самі тест-системи недоцільно хоча б через брак часу. Оптимально обрати ту тест-систему, результати якої відповідатимуть уже наявним стандартам WHO NIBSC-20/136 і -20/268 або будуть максимально наближені до них. Нарешті у використуваній тест-системі можна визначити стандартний поправочний коефіцієнт.

Таким чином, водночас вирішується проблема стандартизації та уніфікації діагностичних тест-систем для кількісної оцінки гуморального антиковідного імунітету. Щоправда, для уніфікації необхідно обирати стандарт WHO NIBSC-20/268, оскільки в ньому враховані й сумарні нейтралізовальні антитіла до SARS-CoV-2, і специфічні IgG до різних антигенів SARS-CoV-2 чи їхніх частин. Оптимально враховувати і порівнювати результати тих тест-систем, в яких використовують тожні діагностичні антигени незалежно від виробника. Інакше доведеться перераховувати результати за стандартом, оскільки антитіла різної специфічності матимуть і різний уміст.

У такий спосіб розв'язано проблему порівнюваності, відтворюваності та, головне, — стандартизації результатів оцінки активності імунітету вже наявними тест-системами.

Склалося так, що стандартом кількісної оцінки специфічного гуморального імунітету є визначення в крові пацієнта рівня специфічних або сумарних антитіл у вигляді титру чи (сучасніший варіант) рівня IgG у МО/мл (за міжнародним стандартом), а в нашому випадку — у вигляді «довільних зв'язувальних одиниць» (BAU/ml).

Зазвичай мінімальний захисний рівень специфічних IgG вже давно відомий і офіційно використовується для більшості «керованих» інфекцій. Тому не має стати винятком і COVID-19. Для цього й розроблені описані раніше тест-системи.

Проте за надзвичайних умов сьогодення вимоги до ковідних вакцин і критеріїв їхньої ефективності надміру лібералізовані (навіть при збереженні контрольної і регулювальної функції BOO3). Чого вартий

тільки офіційний критерій ефективності вакцинації, виражений не в числі захищених від COVID-19 після щеплення (що є загальновідомим й усіма визнаним), а в рівні осіб, яким «пощастить» хворіти на нетяжку форму, яка не потребує ушпиталення. Дослівно: «Efficacy against severe disease, which includes COVID-19 — related hospitalization, varies by age and by time after vaccination» («Ефективність стосовно тяжкого захворювання, яке включає госпіталізацію, пов'язану з COVID-19, залежить від віку і часу після вакцинації»). Це пояснення до колонки таблиці «Efficacy against severe COVID-19» («Ефективність стосовно тяжких форм COVID-19»), що чітко зазначено в примітці, надрукованій дрібним шрифтом [13].

Безсумнівно, укр. важливо зменшити кількість хворих на COVID-19 із тяжким і середньотяжким ступенем до ≤5%. Але потрібна реальна класична оцінка ефективності вакцинації. А з огляду на очікуваний вал вакцин із різним механізмом дії від різних виробників — і поготів.

Для динамічної оцінки активності антиковідного імунітету треба було б набрати статистично значущі групи хворих на COVID-19 з урахуванням статі, віку, ступеня тяжкості недуги. А далі через певні часові інтервали визначати в пацієнтів рівень антиковідних антитіл. Для оцінки активності постінфекційного імунітету, його напруженості й тривалості в указаних групах також періодично необхідно визначати рівень антитіл із подальшою статистичною обробкою даних.

А ось для оцінки мінімального захисного рівня антиковідних IgG потрібний кардинально інший підхід. Який поки ще не розроблено.

Тому сьогодні необхідно працювати за двома напрямками: використовувати дані осіб, які вже перенесли COVID-19 і захворіли повторно, а також досліджувати групи хворих на COVID-19, які занедужали після вакцинації.

За таких обставин потрібна динамічна оцінка активності постінфекційного антиковідного імунітету в осіб першої групи з певними часовими інтервалами та аналіз таких рівнів антиковідних IgG, при яких уможливується повторне захворювання на COVID-19.

У другій групі (вакцинованих) потрібна динамічна оцінка активності поствакцинного імунітету — також із певними часовими інтервалами — і аналіз рівня зазначених IgG, за якого вакциновані особи можуть захворіти на COVID-19.

Дослідження мають тривати не менше 6 міс (середній показник максимальної тривалості імунітету при COVID-19) або довше. Таким чином упродовж 6-12 міс можна буде достовірно оцінити показник мінімального захисного рівня антиковідних IgG.

Чи є сьогодні можливість оцінити доцільність і необхідність вакцинації від SARS-CoV-2, спираючися на стан антиковідних IgG без знання їхнього мінімального захисного рівня? Так, це можливо, якщо брати до уваги дані стандартів WHO NIBSC-20/136 і -20/268, де вказано, що рівень антитіл ≥700 BAU/ml вважається високим; ≥20-300 BAU/ml — середнім, а 10-50 BAU/ml — низьким. Зазначені дані отримані при аналізі сироваток пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Тому можна умовно вважати, що:

- у разі «середнього» і «вищого від середнього» рівня антиковідних IgG (>200 BAU/ml) — вакцинація недоцільна;
- у разі «високого» рівня (>400-500 BAU/ml) — вакцинація може бути небезпечною;
- «низький» рівень антиковідних IgG (≤50 BAU/ml) жодної практичної інформації не дає. У цьому разі для з'ясування доцільності вакцинації треба знати мінімальний індивідуальний захисний рівень антиковідних IgG.

Список літератури — у редакції.

COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень

Станом на 11 липня 2020 року тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) – вірус, відповідальний за пандемію коронавірусу 2019 (COVID-19), – було інфіковано понад 12,7 млн людей в усьому світі. Понад 560 тис смертей стали наслідком цієї хвороби [1]. З огляду на руйнівний вплив, який COVID-19 може мати на легені, природно його побоюватися пацієнтам з основним хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Оцінка надмірного ризику зараження цієї когорти пацієнтів COVID-19 і, зокрема, його більш серйозних респіраторних проявів була складною справою в цій пандемії з різних причин. По-перше, звітність про випадки зараження була передусім зосереджена на госпіталізованих та реанімаційних хворих, а не на легких амбулаторних випадках. Частково це пов'язано з варіативністю стратегій тестування в усьому світі: деякі країни з жорсткішими вимогами до тестування та обмеженими ресурсами зосереджувалися на тестуванні лише тих, хто потребував госпіталізації. Ще не визначено, скільки пацієнтів із ХОЗЛ впродовж цього часу могли прийняти рішення не звертатися до лікарні в період пандемії, щоб згодом опинитися в статистиці надлишкової смертності [2, 3]. По-друге, недооцінка поширеності ХОЗЛ у загальній популяції є проблемою, яка існувала до появи COVID-19 [4-6] і яка, можливо, загостриться в переповнених хворими лікарнях, адже в таких умовах доволі складно точно встановити супутні захворювання, а спірометрію зробити неможливо.

Ключові слова: COVID-19, коронавірус, ХОЗЛ, дихальні шляхи, інгаляційні кортикостероїди, системні кортикостероїди, β_2 -агоністи

Чи є ХОЗЛ фактором ризику при COVID-19?

З початку пандемії найповніший збір даних проводився в Китаї, де фонові частота ХОЗЛ у дорослих віком >40 років становить 13,6% [7]. Переважна більшість досліджень була зосереджена на госпіталізованих хворих; лише одне на сьогодні вивчало як госпіталізованих, так і амбулаторних пацієнтів (з яких тільки 1,1% мали діагноз ХОЗЛ [8]), а одне дослідження – безсимптомних пацієнтів (з них тільки 1,6% хворіли на ХОЗЛ [9]). За даними досліджень у Китаї, що вивчали госпіталізованих пацієнтів, частота ХОЗЛ коливалася від 0 до 10% [10-41]. За даними, які надходили з інших країн, частота ХОЗЛ серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 виявилася подібною і за оцінками становила у Нью-Йорку від 2,4 до 14% [42-45], а в Італії – від 5,6 до 9,2% [46-48]. Однак дані досліджень за участю лише пацієнтів із реанімаційного відділення виявилися більш варіабельними. В одному з італійських досліджень із загальною кількістю 1591 пацієнт відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [49] та в одному в Сіетлі (США) за участю 24 пацієнтів ВІТ ХОЗЛ реєстрували в 4% хворих [50]. Набагато вища частота ХОЗЛ була зареєстрована в пацієнтів ВІТ в Іспанії – із 48 пацієнтів 38% мали ХОЗЛ [51].

Проте з'являється все більше доказів того, що ХОЗЛ може бути фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 [57]. Аналіз супутніх захворювань в 1590 хворих на COVID-19 в усьому Китаю продемонстрував, що показник відношення шансів (ВШ) госпіталізації у ВІТ, штучної вентиляції легень або смерті при ХОЗЛ становить 2,681 (95% ДІ 1,424-5,048; $p=0,002$) навіть після корекції за такими показниками, як вік і куріння [13]; 62,5% пацієнтів із тяжкими формами захворювання мали ХОЗЛ в анамнезі (проти лише 15,3% у разі нетяжких випадків), 25% померлих хворіли на ХОЗЛ (проти лише 2,8% із тих, хто вижив). У багатоцентровому китайському дослідженні пацієнти з ХОЗЛ становили 15,7% тяжкохворих, але лише 2,3% – хворих середнього ступеня тяжкості ($p<0,001$) [16]. Інші дослідження виявили подібні, хоча й статистично слабші, відмінності в показниках ХОЗЛ між пацієнтами ВІТ та неВІТ (8,3 проти 1,0% відповідно; $p=0,054$) [10], з тяжкими та нетяжкими випадками (4,8 проти 1,4%; $p=0,026$) [17], а також між померлими й тими, хто вижив (7 проти 1%; $p=0,047$) [11].

Що відбувається в дихальних шляхах пацієнтів із ХОЗЛ при COVID-19

Питання, чому в пацієнтів із ХОЗЛ нібито розвиваються гірші наслідки в разі COVID-19 (навіть якщо

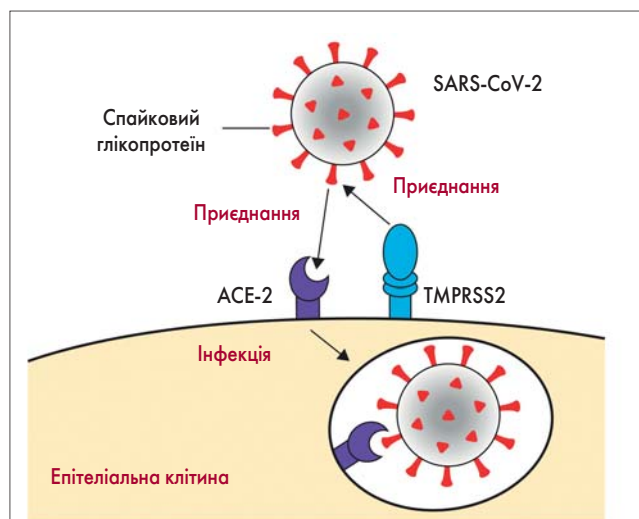


Рис. 1. Схема потрапляння коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2), який зв'язується з рецептором ангіотензин-перетворювального ферменту 2 (ACE-2) після активації спайкового глікопротеїну трансмембранною сериною протеазою 2 (TMPRSS2), що призводить до ендцитозу та інфікування

ризик зараження на початку може бути невисоким), варто визнати дискусійним. По-перше, нещодавно з'явилися докази того, що пацієнти з ХОЗЛ та курці можуть мати різні механізми проникнення SARS-CoV-2 у клітину. Подібно до SARS-CoV (який був відповідальним за пандемію SARS 2002-2003 рр.) [58], SARS-CoV-2 має спайковий білок для полегшення злиття вірусу з рецептором ангіотензин-перетворювального ферменту 2 (АПФ-2, ACE-2) та надходження в клітину (рис. 1, 2) [59-62]. Нещодавно було продемонстровано, що в трьох окремих когортах пацієнтів з наявними профілями експресії генів епітеліальних клітин бронхів експресія АПФ-2 була значно підвищена у хворих на ХОЗЛ проти контрольної групи [63]. Куріння також було пов'язане з вищою експресією ACE-2, якщо порівняти з особами, які ніколи не палили або кинули палити. Це було виявлено в окремих вибірках зразків легеневої тканини та епітелію дихальних шляхів (ДШ) [64-66], а також підтверджено додатковими доказами, які асоціюють експресію ACE-2 із впливом нікотину [67, 68]. Однак важливо зазначити, що досі не було продемонстровано, що експресія ACE-2 підвищує сприйнятливості до захворювання або обтяжує його перебіг. Ба більше, відносно низька експресія ACE-2 в епітелії бронхів, якщо порівняти з епітелієм носа [69], має незрозумілі наслідки для сприйнятливості до захворювання в пацієнтів із переважно патологією малих ДШ.

Лікування хворих на ХОЗЛ під час пандемії COVID-19

У період пандемії виникли дві клінічні проблеми допомоги пацієнтам із ХОЗЛ:

- чи можна застосовувати звичайні алгоритми медикаментозного лікування ХОЗЛ;
- як впоратися з проблемою різкого скорочення немедикаментозних заходів, спричиненою цією пандемією.

Хоча наше розуміння COVID-19 значуще зросло в основному за короткий проміжок часу, указані проблеми були сферою експертної думки і не узгоджувалися з вагомими науковими доказами. Залишаються відкритими питання щодо ефектів загальних респіраторних препаратів, які застосовують у лікуванні ХОЗЛ, зокрема інгаляційних

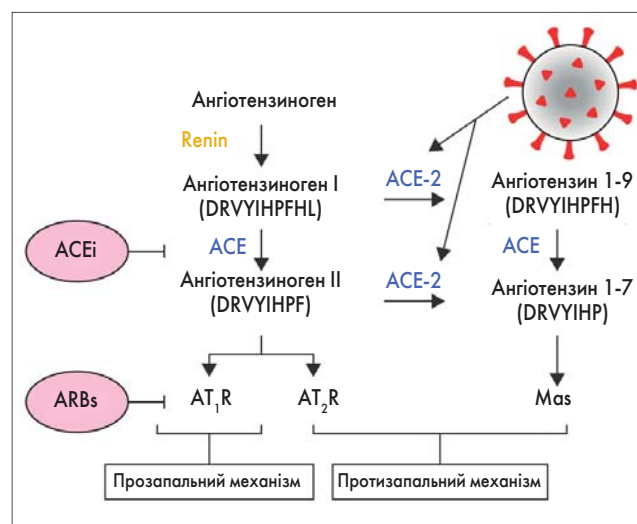


Рис. 2. Система ренін-ангіотензину (RAS) і запропонований механізм дії SARS-CoV-2

Утворення ангіотензину II з ангіотензину I за участю ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ) індукує вазоконстрикцію судин і прозапальний ефект завдяки зв'язуванню рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1R), тоді як рецептор типу 2 (AT2R) може чинити протилежну дію. Інгібітори АСЕ (ACEi) та блокатори рецепторів ангіотензину II (ARBs) є дуже дієвими антигіпертензивними засобами, які сприяють розширенню судин. ACE-2 пригнічує активність ангіотензину II, перетворюючи ангіотензин I на ангіотензин 1-9 та ангіотензин II на ангіотензин 1-7, який зв'язується з протоонкогенним рецептором MAS1 (Mas), що зумовлює протизапальну дію. Після зв'язування SARS-CoV-2 з ACE-2 відбувається зсув співвідношення ACE/ACE-2 у бік переважання ACE, що призводить до активації прозапальних ефектів і пошкодження тканин

і системних кортикостероїдів (ІКС та СКС), β_2 -агоністів короткої та тривалої дії, а також мускаринових антагоністів короткої та тривалої дії, у разі полегшення або загострення перебігу COVID-19. Епідеміологічні дані, отримані з Китаю та інших ранніх епіцентрів, поки не є достатньо деталізованими для визначення шкоди або користі цих засобів у пацієнтів із COVID-19 та ХОЗЛ. Однак Peters і співавт. [70] нещодавно показали, що експресія ACE-2 в епітеліальних клітинах ДШ, отриманих у хворих на астму, була меншою в пацієнтів, що приймали ІКС, проти тих, кому вони не були призначені; це підвищує ймовірність того, що ІКС можуть зменшувати проникнення вірусу. Чи справедливе таке твердження для ДШ при ХОЗЛ, чия схильність до пневмонії внаслідок застоювання ІКС добре задокументована, ще не встановлено. Сьогодні, за відсутності даних щодо дійсної шкоди чи користі ІКС, їх та інші інгалятори тривалої дії не варто скасовувати в повсякденній практиці, також не рекомендується пропонувати їх як профілактичний засіб пацієнтам із ХОЗЛ під час пандемії коронавірусу [71].

Більше занепокоєння спричиняє використання СКС, які є основою лікування загострення ХОЗЛ. До відома, історичні дані про застосування СКС під час вірусних пандемій не є цілком позитивними. Уроки пандемії SARS та близькосхідного респіраторного синдрому свідчать про потенційну шкоду СКС. Чотири дослідження показали шкоду при SARS, у тому числі уповільнене очищення від вірусу та підвищений рівень психозу [72]. Наразі найбільш перспективним щодо застосування кортикостероїдів при COVID-19 є проведення у Великій Британії рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) дексаметазону (RECOVERY), в якому було продемонстроване зниження смертності на третину [75]. Між тим опубліковані результати невеликих ретроспективних досліджень, що видаються суперечливими, причому в двох дослідженнях показано відсутність користі [76, 77], а в інших двох – покращення показників смертності та збільшення обсягу медичної допомоги [78, 79]. Однак, з огляду на результати дослідження RECOVERY, цілком імовірно, що дексаметазон стане стандартним лікуванням у пацієнтів із COVID-19, у тому числі хворих на ХОЗЛ.

Вплив пандемії гостро відчувається пацієнтами з ХОЗЛ у багатьох аспектах свого життя. Візити до лікаря в клініку скорочені, як і сеанси легеневої реабілітації та програми домашнього відвідування хворих на ХОЗЛ. Пацієнти, яких зазвичай госпіталізували під час загострення, можуть вирішити залишитися вдома через страх інфекції, а це призведе до невчасної медичної допомоги, як це траплялося за інших станів, таких як інфаркт міокарда [80, 81].

Довгострокові наслідки цієї паузи в рутинному догляді ще очікують своєї належної оцінки. Сьогодні системам охорони здоров'я довелося адаптуватися до цих умов, інтенсифікуючи телемедицину та онлайн-прийоми. На щастя, у декількох РКД з оцінки застосування телемедицини у хворих на ХОЗЛ продемонстровано її доцільність, такий онлайн-спосіб надання вчасної допомоги принаймні не поступається звичайному, коли йдеться про загострення хвороби, госпіталізацію тим паче якість життя [82-86]. Онлайн-програми легеневої реабілітації виявилися так само ефективними, як і особисті сеанси [87-89]. Якщо ж заходи соціального дистанціювання діятимуть упродовж багатьох місяців, ми виступаємо за створення таких віртуальних програм, щоб забезпечити нашим пацієнтам можливість отримувати оптимальний догляд.

Список літератури – у редакції.

Leung J.M. et al. COVID-19 and COPD Eur Respir J 2020; 56: 2002108. <https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>

Переклад з англ. Назар Лукавецький

Професору Георгію Миколайовичу Дранніку — 80 років!



Георгій Миколайович Драннік народився 16 березня 1941 року в Умані, що на Черкащині, у родині кадрового військового. 1965 року з відзнакою закінчив лікувальний факультет Харківського медичного інституту, де вперше відчув інтерес до науки. Отримавши пропозицію від академіка Л.Т. Малої залишитися в аспірантурі на кафедрі госпітальної терапії, Георгій Миколайович вирішив спочатку набутися практичного досвіду і три роки пропрацював на посаді начальника біохімічної лабораторії в клінічному санаторії «Конча-Заспа» (м. Київ). 1968 року Г.М. Драннік став аспірантом нещодавно створеного Науково-дослідного інституту захворювань нирок і сечовивідних шляхів МОЗ УРСР (нині Інститут урології НАМН України). Під керівництвом професора А.В. Соколова Георгій Миколайович був залучений до розробки і впровадження в клінічну практику в Україні пересадки нирки. Теми захищених ним як кандидатської, так і докторської дисертацій були присвячені трансплантаційній імунології: «Алотрансплантація нирки на фоні аутоімунного гломерулонефриту» і «Механізми відторгнення аlogenної нирки й можливості диференційованого на них впливу» (1980).

Окремий науково-практичний інтерес Г.М. Дранніка полягав у з'ясуванні особливостей дії імуносупресорів, розрахунків їх доз і алгоритму моніторингу адекватності та ефективності імуносупресії. У процесі роботи було використано першу вітчизняну панель HLA-типуючих сироваток, що згодом дало змогу започаткувати в Україні дослідження проблеми HLA-фенотипу і схильності до захворювань.

1980 року Г.М. Драннік став завідувачем лабораторії імунології Інституту урології НАМН України, а в 1986 році йому присвоїли звання професора. Із 1984 року він одночасно у співпраці з Інститутом молекулярної біології і генетики (ІМБІГ) розпочав дослідження імунотропних властивостей інтерферону.

Після аварії на ЧАЕС 1986 року Г.М. Драннік разом із співробітниками з власної ініціативи протягом трьох років здійснював епідеміологічні виїзди в Чернігів і прилеглі зони, де обстежував ліквідаторів аварії, що дало змогу отримати унікальні докази імунотоксичного впливу іонізуючої радіації та психоемоційного стресу на організм людини. Аналіз уже перших даних дав підставу Г.М. Дранніку звернутися до академіка Б.Є. Патона з пропозицією щодо необхідності розвитку клінічної імунології в Україні.

У липні 1987 р. було створено **Республіканський міжвідомчий науково-дослідний центр клінічної імунології**, директором якого був призначений Г.М. Драннік. Центр очолював роботу зі створення республіканської служби клінічної імунології в практичній охороні здоров'я. З того часу було багато зроблено для просвітництва медичної спільноти і виховання спеціалістів — майбутніх клінічних імунологів. Особисто Г.М. Драннік прочитав для лікарів і науковців країні сотні лекцій, які надихали, зацікавлювали і водночас ознайомлювали з найновітнішими здобутками, пов'язаними із сучасною клінічною і лабораторною імунологією. У результаті наукових досліджень 1989 року в більшості здорових киян були виявлені ознаки синдрому підвищеної стомлюваності та імунної дисфункції, який є зоною ризику розвитку імунопатологій та імунозалежних хвороб. Пізніше, у 1992-му, схожі зміни було зафіксовано під час експедиційних виїздів до 5 областей України.



Із 1992 по 2004 рік Г.М. Драннік, як головний спеціаліст МОЗ України з питань клінічної і лабораторної імунології, активно розробляв і просував накази щодо створення і вдосконалення в країні служби клінічної і лабораторної імунології, **затвердження нових медичних спеціальностей «лікар-імунолог клінічний» і «лікар-лаборант імунолог»**, а також підготував програму «Захист і реабілітація імунної системи населення України», яка 1992 р. стала переможцем у конкурсі програм Державного комітету з науки і техніки.

Георгій Миколайович брав активну участь у створенні наукової школи імунологів: під його керівництвом захищено 11 докторських і 31 кандидатська дисертацій із різних питань клінічної і лабораторної імунології. Його призначають головою проблемної комісії АМН і МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія» (2001–2010). У науковому доробку Г.М. Дранніка 15 монографій, серед яких «Система імунітету при захворюваннях внутрішніх органів», «Імунітет та інфекція при пересадці нирки» (1986, співавтор), «Імунонефрологія» (1989), «Генетичні системи крові людини та хвороби» (1990, співавтор), «Імунотропні препарати» (1994, співавтори Ю.А. Гриневич, Г.М. Дизик), «Дослідження впливу препаратів ербісолу на функціональну активність Т-хелперів II типу за продукцією ІЛ-4 та ІЛ-10 *in vitro*» (2003, співавтори В.Є. Дріанська, О.В. Назар, О.М. Ніколаєнко та ін.), «Основні принципи діагностики та лікування інфекцій, викликаних α-герпесвірусами I–III типів» (2004, співавтори Л.М. Білянська, С.О. Крамарев, М.А. Мазепа, Г.О. Потьомкіна, В.В. Чоп'як), «Вплив ербісолу ультрафарм при рецидивуючій герпетичній інфекції на продукцію ІЛ-4, ІЛ-10 та експресію активаційних молекул» (2006, співавтор).

До 100-річчя з дня народження І.І. Мечникова Г.М. Драннік підготував посібник «Введение в клиническую иммунологию». Загалом Г.М. Драннік є автором **більш як 800 друкованих статей, 10 патентів і 10 авторських посвідчень**.

Велику увагу професор Г.М. Драннік завжди приділяв питанням викладання і безперервної медичної (професійної) освіти. **Він є засновником і першим керівником (із 1994 року) кафедри клінічної імунології та алергології з курсом дитячої клінічної імунології (нині — кафедра клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики) Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця.** Це перша профільна кафедра в Україні для викладання на додипломному рівні. Багато часу і зусиль Г.М. Драннік приділяє підготовці викладацьких кадрів, розбудові клінічних баз і їх оснащенню, становленню наукової проблематики кафедри. Під його керівництвом розроблено перші програми з викладання дисципліни, які постійно оновлювалися. Видано перші навчальні посібники (1999, 2003, 2006, 2010) і перший підручник державною мовою (2006).

Прияжного, відкритого до дискусії лектора в особі Г.М. Дранніка знають тисячі студентів. Його лекції, завжди цікаві, були насичені новою, актуальною інформацією. Вони демонструють важливість опанування певною сумою знань із клінічної імунології та алергології для кожного майбутнього лікаря незалежно від обраного фаху.

З 1997 року, очолюючи опорну кафедру, Г.М. Драннік брав безпосередню участь у **створенні кафедр (курсів) клінічної імунології та алергології практично в усіх вищих медичних навчальних закладах України**.

2012 року Георгій Миколайович, залишаючися професором кафедри, передав завідування нею своєму учневі — доктору медичних наук, професору Андрію Ігоровичу Курченку. Але продовжує брати участь у житті колективу кафедри, приділяти увагу студентській науці, завдяки чому на Всеукраїнських олімпіадах із клінічної імунології та алергології багато років поспіль саме студенти-кружківці НМУ ім. О.О. Богомольця здобувають перші місця.

Продовжуючи лінію на удосконалення професійного рівня і об'єднання зусиль спеціалістів, які працюють у профільному напрямі, 1998 року Г.М. Драннік організував **I Національний конгрес з імунології та алергології, на якому ухвалили рішення про створення Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ)**. Г.М. Дранніка обрали першим його президентом. Із 2000 року УТІАІ стало колективним членом Європейської академії алергології і клінічної імунології (ЕААСІ). Під егідою товариства проводилися конгреси, десятки науково-практичних конференцій і семінарів, а також була організована міжнародна Літня школа (Summer Course) для молодих учених імунологів-алергологів.

1998 року Г.М. Драннік **заснував і став головним редактором першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія»**, який одержав статус ВАКівського і **видається дотепер під назвою «Імунологія та алергологія. Наука і практика»**.

Здобутки Г.М. Дранніка відображено в низці нагород: знак «Відмінник охорони здоров'я» (1979), Почесна грамота Президії НАМН України (2002, 2015), а також грамота Всесвітньої організації алергологів (2006), лауреат Державної премії України з науки і техніки (2018).



Зліва направо: академік НАМН України, д. мед. н., професор В.Г. Майданник, д. мед. н., професор С.О. Крамарев, д. мед. н., професор О.П. Вікторов, спеціалісти з Італії Фредерік Дюрмон і професор Фульвіо Брайдо та д. мед. н., професор Г.М. Драннік



Редакція «Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» та «Медицинський журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»» щиро вітає ювіляра з нагоди його дня народження і бажає натхнення, наснаги і нових успіхів і досягнень у пільній повсякденній праці на науковій ниві.

З М І С Т

ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА

Практична оцінка ефективності, доцільності та безпечності застосування вакцин від COVID-19
А.М. Бондаренко, В.С. Копча, Л.А. Бондаренко

Уже другий рік поспіль триває пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. Як і будь-яка інша респіраторна інфекція, вона має розвиватися згідно з основними законами епідемічного процесу в середовищі сприйнятливої до неї людської популяції. Особливість епідемічного процесу COVID-19 полягає в тому, що ми не лише спостерігаємо, але й є його безпосередніми учасниками, маючи унікальну можливість відстежувати та аналізувати власне інфекційний процес у людини і динаміку епідемічного процесу коронавірусної хвороби в суспільстві. 3-6

РІДКІСНІ ХВОРОБИ

Спадковий ангіоневротичний набряк: останні дані про причини, прояви і терапію
Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетичне захворювання, яке спричинене дефіцитом інгібітора C1-естерази (C1-INH) і характеризується повторюваними епізодами виражених набряків кінцівок, обличчя, кишечнику й дихальних шляхів. Оскільки набряк гортані є загрозливим для життя станом із ризиком задихи, швидка і правильна постановка діагнозу, а також лікування САН мають без перебільшення життєво важливе значення. Напади САН опосередковуються брадикініном, синтез якого регулюється C1-INH. 12-14

АЛЕРГОЛОГІЯ

Фармакокінетика і безпека біластину в дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою
Біластин – це неседативний антигістамінний препарат (АГП) II покоління, який не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. В Європі цей засіб застосовують для лікування алергічного ринокон'юнктивіту і хронічної кропив'янки в дорослих і дітей віком від 6 років із масою тіла понад 20 кг. У Мексиці біластин нещодавно також був схвалений для лікування дітей віком від 2 років. Ефективність біластину порівнянна з такою інших пероральних H1-АГП II покоління. 15

Імплементация даних доказової медицини в реальну клінічну практику
А.І. Курченко, Е. Фернандес-Кальдас, В.В. Чоп'як та ін.
24-25 березня 2021 року відбулася знакова для української медичної спільноти подія – Перша конференція з міжнародною участю «Простір доказової алергології», присвячена 80-річчю ювілею корифея вітчизняної імунології і алергології, засновника кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики, доктора медичних наук, професора Георгія Миколайовича Дранніка і 180-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ). Програма конференції охопила основні практичні аспекти ведення пацієнтів з алергоімуною патологією, актуальні не лише для вузьких спеціалістів, але й для сімейних лікарів і педіатрів. 16-18

Вплив дефіциту нутрієнтів і застосування пробіотиків на перебіг алергічних захворювань
І.В. Гогунська
На початку березня 2021 року в Дніпрі відбулася фахова школа для педіатрів «Практична педіатрія від А до Я». Цей захід є частиною проекту з підвищення професійної підготовки лікарів-педіатрів і фахівців вузького профілю, забезпечення безперервної післядипломної освіти і впровадження передових технологій у медичну практику. 30-31

Актуальність антигістамінних препаратів у рамках сучасних протоколів лікування алергічного риніту
Прояви алергічного риніту (АР) знайомі майже кожній людині. Чхання, свербіж, закладеність носа і ринорея стають причиною значного дискомфорту, особливо у весняно-осінній період. У статті розглянуті найбільш ефективні та безпечні препарати для усунення симптомів АР та алгоритм надання допомоги пацієнтам із цим захворюванням відповідно до сучасних настанов ARIA. 32-33

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Нестероїдні протизапальні препарати в консервативній отоларингології: у фокусі німесулід
С.М. Пухлік
Запальні захворювання ЛОР-органів – найпоширеніша причина звернень до лікарів-отоларингологів і сімейних лікарів. Однією з основних ланок терапії захворювань у консервативній отоларингології є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Одним із найчастіше застосовуваних в отоларингологічній практиці засобів цієї групи препаратів є німесулід. У матеріалі описані принципи медикаментозного лікування запальних захворювань ЛОР-органів, аспекти застосування НПЗП, а також особливості й переваги німесуліду. 27

Гострий неускладнений синусит і риносинусит у дорослих: сучасні підходи до терапії
Гострий риносинусит являє собою симптоматичне запалення носової порожнини і придаткових пазух носа. Термін «риносинусит» використовують частіше за «синусит», оскільки запалення носових пазух укр. рідко виникає ізольовано, без супутнього запалення слизової оболонки носової порожнини. 28-29

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія, 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. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
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. Феценко, 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 «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція **(044) 364-40-11**
Відділ маркетингу **(044) 364-40-17**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Підписано до друку: квітень 2021

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50
Замовлення № 0348
Загальний наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

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.

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

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

Вакцинація нас зближує: катастрофі можна запобігти!

Всесвітній тиждень імунізації – 2021



Людство зіштовхнулося з безпрецедентним викликом пандемії, і вона наочно продемонструвала, якою може бути реальність без вакцин. Це підвищило обізнаність про руйнівний вплив спалахів інфекційних захворювань на людей, на стійкість і функціонування систем охорони здоров'я і стан світової економіки.

У той час коли світова наука сфокусувала свою увагу на розробці і вдосконаленні критично важливих нових вакцин для захисту від COVID-19, необхідно підтримувати високі охоплення під час планової вакцинації, що дасть можливість запобігти мільйонам смертей від вакцинокованих захворювань. Для цього важливо об'єднати зусилля і наголосити на важливості вакцинації в умовах пандемії.

«Вакцинація зближує!» – таким стало гасло Всесвітнього тижня імунізації 2021 року. У центрі уваги Всесвітнього тижня імунізації – забезпечення доступності імунізації і підвищення довіри до вакцин, які допоможуть людству просунутися вперед на шляху до світу, в якому ми зможемо знову бути разом, до світу, вільного від вакцинокованих захворювань. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) акцентує, що кожен може стати «героєм вакцинації», зробивши свій вклад у популяризацію імунізації і створення колективного імунітету в суспільстві.

Актуальним аспектам вакцинопрофілактики у світі та Україні був присвячений онлайн-захід для представників ЗМІ, що відбувся 20 квітня 2021 року в межах Всесвітнього тижня імунізації за підтримки фармацевтичної компанії GSK Україна. Під час зустрічі провідні українські експерти, представники державних установ і фахівці в галузі імунології і сімейної медицини – Федір Лапій, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних захворювань та імунології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) ім. П.Л. Шупика, Роман Родина, директор Центру громадського здоров'я МОЗ України, Анна Фенчак, начальник управління фінансових гарантій медичного обслуговування населення департаменту замовлення медичних послуг і лікарських засобів Національної служби здоров'я України, Тетяна Бухановська, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НУОЗ ім. П.Л. Шупика, Лариса Костюченко, доктор медичних наук, завідувач педіатричного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медцентру, професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Інна Іваненко, виконавчий директор фонду «Пацієнти України», – представили останні дані щодо епідеміологічної ситуації з вакцинокованими захворюваннями в Україні. Зокрема, озвучено оновлені рекомендації ВООЗ і МОЗ України щодо імунізації в умовах карантину, який діє в країні через поширення COVID-19. Окрему увагу учасники заходу приділили вакцинації осіб із груп ризику та обговорили довгострокову стратегію імунізації і вдосконалення Національного календаря щеплень.

Упродовж понад 200 років вакцини захищають людей від тягаря захворювань, що загрожують життю людей і заважають

розвитку суспільства. Тим часом імунізація дала можливість врятувати сотні мільйонів життів і отримала широке визнання як одна з найефективніших інвестицій у суспільне здоров'я. На сьогодні у світі налічується приблизно 20 млн невакцинованих або частково вакцинованих дітей, які мають ризик потенційно смертельних захворювань. Однак доволі багато людей пропускають життєво важливу вакцинацію в підлітковому, дорослому і літньому віці.

Експерти наголосили, що з 2014 року в Україні спостерігалися стабільно низькі показники охоплення дітей у віці до року так званім первинним вакцинальним комплексом – кількістю доз вакцини, необхідних для створення базового імунітету.

2017 року країна потрапила до десятки держав світу з найнижчим охопленням трьома дозами вакцини проти дифтерії, правця, кашлюку – нижче за 50%. За цим показником Україна опинилася на рівні з Анголою, Сирією, Південним Суданом, Нігерією і Сомалі.

При цьому ситуація з охопленням дорослого населення не досліджувалась.

Зусилля, яких доклали Центр громадського здоров'я (ЦГЗ), МОЗ і свідомі позиція громадськості дали можливість досягти позитивної динаміки показників охоплення плановою вакцинацією в Україні. Згідно з даними ЦГЗ, станом на 1 січня 2021 року всі необхідні дози вакцини проти гепатиту В у нашій країні отримали 96,5% дітей віком до року, проти поліомієліту – 83%, кашлюку, дифтерії і правця – 80,1%, гемофільної інфекції – 85,1%, КПК (від кору, паротиту і краснухи) – 83%. Дуже важливим є збереження позитивної динаміки охоплення імунізацією в Україні, аби не трапилася ситуація 2014 року. Країна має витримати темп і нарощувати показники охоплення вакцинацією. Саме тому сьогодні для медичної системи, держави й суспільства вкрай важливим завданням є забезпечити ефективну вакцинопрофілактику попри пандемію COVID-19 і введений карантин.

Останні дані ЮНІСЕФ (дитячий фонд ООН) демонструють стурбованість зниженням охоплення рутинною вакцинацією на тлі пандемії: 117 млн дітей у 37 країнах можуть залишитися без вакцинації внаслідок пандемії, оскільки в 24 країнах кампанії з кору відкладені. Станом на травень 2020 року порушення або призупинення планових програм імунізації вже відбувалося в багатьох країнах і торкнулося всіх регіонів планети.

ВООЗ і МОЗ України у своїх останніх рекомендаціях акцентують увагу на важливості продовження планової вакцинації в період пандемії задля уникнення погіршення епідемічної ситуації і запобігання новим спалахам вакцинокованих інфекцій.

Карантин не скасовує рутинну вакцинацію, а слідування вимогам інфекційного контролю мінімізує ризики можливої передачі інших інфекцій, зокрема COVID-19. Нехтування програмами вакцинації становить небезпеку не тільки для дитячої, а й для дорослої популяції. Для осіб похилого віку ризик інфекційних захворювань є ще вищим, що пов'язано з віковим зниженням імунітету і більш високим ризиком супутніх захворювань. Тривалі пропущені вакцинації можуть зумовити збільшення тягаря вакцинокованих захворювань, які продовжують бути причиною майже 1,5 млн смертей у світі щороку. А в ситуації перенавантаження медичних закладів загальні показники смертності можуть бути ще гіршими.

Загрозу зростання вакцинокованих інфекцій поглиблює також дезінформація, що поширюється швидкими темпами.

Тому дуже важливим є підвищення обізнаності населення про вакцинацію та її вплив на здоров'я покоління, а також



зміцнення солідарності й довіри до вакцинації як до суспільного блага, яке підтримує і зближує наше суспільство, рятує життя і зберігає здоров'я. Так, в Україні досі недооцінюваною є небезпека деяких інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцин, і, як наслідок, ігнорування рекомендацій щодо імунізації.

Показовою є ситуація з вітряною віспою, яка може призвести до тяжких ускладнень: пневмонії, енцефаліту. В 0,4–2% дітей, що народилися від матері, інфікованої вірусом вітряної віспи під час вагітності, спостерігається синдром вродженої вітряної віспи, що супроводжується рубцюванням шкіри, аномаліями кінцівок, мозку та очей. Зазначимо, що під час інфікування вірус здатний реактивуватися, провокуючи в осіб віком від 50 років, а також у людей з ослабленим імунітетом повторну інфекцію – оперізуючий герпес.

Експерти наголосили, що високе охоплення вакцинацією в будь-якому віці допомагає підтримувати колективний імунітет, запобігаючи передачі інфекцій вразливим до цього особам (зокрема тим, хто не має можливості прищепитися через ослаблений імунітет). Важливість колективного імунітету продемонстрували спалахи кору останніми роками, спричинені великою кількістю невакцинованих людей будь-якого віку. Якщо програми вакцинації дорослого населення досягають свого повного потенціалу, ризик госпіталізації або смерті від інфекційних і неінфекційних захворювань значуще знижується.

Забезпечення рекомендованою вакцинацією літніх людей не тільки безпосередньо допомагає захистити їх від серйозних захворювань, але й утримує від відвідування медичних установ, де вірогідні додаткові ризики.

В Україні діє затверджена Національна стратегія імунопрофілактики і захисту населення від вакцинокованих інфекційних захворювань на період до 2022 року (далі – Стратегія), схвалена урядом ще в листопаді 2019 року. Стратегією передбачено, зокрема, 100-відсоткове фінансування програми імунопрофілактики в межах Календаря профілактичних щеплень; спрощення вимог до організації пунктів щеплень і доступ до вакцин приватних медичних центрів, які підписали угоду з НСЗУ; оптимізація Календаря профілактичних щеплень згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями.

Нині уряди багатьох країн шукають відповідь на запитання: що ще можна зробити, аби зменшити тягар інфекційних захворювань? чи включені до Календаря профілактичних щеплень нові вакцини – наприклад, проти пневмококової інфекції або раку шийки матки? Передбачається, що в Україні в процесі реалізації Стратегії будуть забезпечені елімінація кору і краснухи і контроль і елімінація гепатиту В; також країна підтримуватиме статус території, вільної від поліомієліту. Фахівці стверджують, що поставлені цілі реальні, однак за однієї умови: якщо ми усвідомлюємо, що вакцинація – це і право кожної людини, і її обов'язок, і наше спільне завдання – захистити своїх громадян.

Експерти зазначили, що уряд країни зацікавлений у посиленні національної безпеки і переорієнтації від політики лікування до політики запобігання захворюванням, яка є найбільш ефективною і економічно обґрунтованою стратегією гарантування епідеміологічної безпеки суспільства.

Вакцини, на відміну від лікарських засобів, призначають здоровим людям, щоб не допустити захворювання і його ускладнень, серед яких інвалідизація і смерть. Тому інвестиції держави у вакцинацію – найбільш обґрунтовані як з медичного, так і з економічного погляду.

Список літератури – у редакції.

Матеріал надано компанією GSK Україна.



З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень

Станом на 11 липня 2020 року тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 – вірус, відповідальний за пандемію коронавірусу 2019, – було інфіковано понад 12,7 млн людей в усьому світі. Понад 560 тис смертей стали наслідком цієї хвороби. З огляду на руйнівний вплив, який COVID-19 може мати на легені, природно його побоюватися пацієнтам з основним хронічним обструктивним захворюванням легень. 7

Роль фітопрепаратів у полегшенні кашлю з позиції доказової медицини

Безрецептурні препарати для лікування кашлю є однією з найбільш використовуваних груп лікарських засобів, проте об'єктивна користь більшості з них, зокрема й класичних муколітиків досі не є доведеною. 19

Короткий курс лікування мультирезистентного туберкульозу: дослідження STREAM 1-й етап

Зростаючий тягар мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ), що визначається як ТБ із резистентністю до ізоніазиду та рифампіцину, загрожує державним програмам боротьби з ТБ. За різними оцінками, у 2014 р. майже 480 тис осіб в усьому світі захворіли на МР ТБ. Однак лише 26% (123 тис) дізналися про свій діагноз і приблизно 23% (111 тис) розпочали лікування. МР ТБ укр. важко лікується: більш як у 50% випадків лікування не дає результатів, і не більше ніж 1 із 10 хворих на МР ТБ ефективно ідентифікують і лікують. 25

Кортикостероидная терапия COVID-19-ассоциированной пневмонии Э.М. Ходош

В период пандемии практические рекомендации по применению препаратов находятся еще на различных этапах своей доказательности, а образовательный и организационный уровень медицинского сообщества позволяет применять их на основании одной лишь профессиональной интуиции. И чего греха таить, такие действия в авантаже отечественной практической деятельности более всего близки к стилю грубого эмпирического мышления. Это в полной мере касается системных кортикостероидов, использование которых при COVID-19 противоречиво, назначаемые дозы далеки от протокольных, а осложнения налицо (гипокортицизм, острая стероидная миопатия, гипергликемия, сепсис и др.). 34-36

Ендотеліальна дисфункція: головний фактор SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) спричинила кризу громадського здоров'я пандемічного масштабу. Найчастішими симптомами інфекції, спричиненої коронавірусом 2, тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) є кашель, лихоманка й задишка, але можуть також спостерігатися позалегеневі симптоми, зокрема неврологічні і гастроентерологічні прояви. Патогенез захворювання переважно залежить від механізмів надходження та дії коронавірусів. 41-42

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вакцинація нас зближує: катастрофі можна запобігти! 10

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок В.С. Копча, А.М. Бондаренко, І.В. Сай

Ураження нирок досі вважають переважно вторинним і пов'язаним із поліорганною недостатністю, гіпоксією, ішемією, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання при тяжкому та вкрай тяжкому ступеню хвороби. Здійснений аналіз дав можливість зробити висновок про те, що при COVID-19 указане ураження з вислідом у гострий тотальний нефронефроз є наслідком прямої поєднаної вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронефроз, а клінічно – у вигляді гострої ниркової недостатності, що в багатьох випадках завершується смертю пацієнта. 20-22

Розчин повідон-йоду для полоскання порожнини рота ефективний проти SARS-CoV-2? Перші тести in vivo

Виявлення SARS-CoV-2 у слині пацієнтів, хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), зробило цю біологічну рідину значущою з погляду діагностики і передачі інфекції. Як результат, з огляду на ризик потенційної передачі вірусу через краплі та аерозолі, стоматологічні клініки стали вважатися небезпечним середовищем для медичного персоналу і пацієнтів. 23

COVID-19: сучасні принципи лікування і вакцинопрофілактики від провідних фахівців

К. Булавінова, І. Германенко, Ф. Лапій та ін.

12-13 березня 2021 року відбувся один із наймасштабніших інформаційних медичних онлайн-заходів – II Міжнародний конгрес «Pandemic STOP!», присвячений обговоренню найбільш важливих питань ведення хворих на COVID-19 в амбулаторних і стаціонарних умовах, проблем вакцинації, правового захисту лікаря під час пандемії тощо. 37-40

ЮВІЛЕЙ

Професору Георгію Миколайовичу Дранніку – 80 років! 8

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

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: тел./факс відділу передплати: ++380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: 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 – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
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 – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

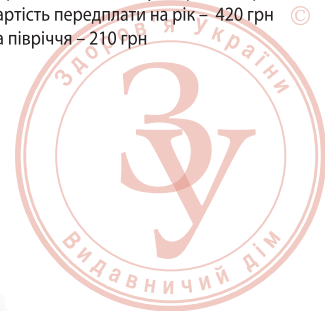
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 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 – 420 грн, на півріччя – 210 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 – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com

Спадковий ангіоневротичний набряк: останні дані про причини, прояви і терапію

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетичне захворювання, спричинене дефіцитом інгібітора C1-естерази (C1-INH) і характеризується повторюваними епізодами виражених набряків кінцівок, обличчя, кишечника й дихальних шляхів (ДШ). Оскільки набряк гортані є загрозливим для життя станом із ризиком задухи, швидка і правильна постановка діагнозу, а також лікування САН мають без перебільшення життєво важливе значення. Напади САН опосередковуються брадикініном (БК), синтез якого регулюється C1-INH. Терапія САН ґрунтується на лікуванні гострих нападів, а також на короточасній та довготривалій їх профілактиці. Рекомендоване самостійне лікування, адже воно сприяє підвищенню якості життя осіб, які страждають на САН. Сучасні досягнення в діагностиці й лікуванні цього захворювання значно поліпшили результати терапії та якість життя таких пацієнтів.

Ключові слова: аутосомні хвороби, спадковий ангіоневротичний набряк, набряк гортані, дефіцит інгібітора C1-естерази, C1-INH, активація брадикініну, C1-інгібітор на основі плазми, Сінрайз

Класичний САН – аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується рецидивними епізодами підшкірного або підслизового набряку тривалістю 2-5 днів із залученням переважно кінцівок, обличчя, ДШ і органів травного тракту. Ця рідкісна спадкова патологія виникає внаслідок мутацій гена SERPING1, які призводять до недостатнього синтезу або продукції нефункціонального білка – C1-INH, що, своєю чергою, стає причиною надлишкового синтезу БК. Інші типи САН розглянуто нижче.

БК-опосередкований АН не варто плутати з більш поширеним гістамін-опосередкованим АН, який може супроводжуватися кропив'янкою і свербіжем шкіри, за відсутності терапії триває 24-48 год і який лікують за допомогою кортикостероїдів (КС) і антигістамінних препаратів (АГП). Більшість випадків гістамін-опосередкованого АН – спонтанні, виникають за відсутності прямого тригера і розвивається впродовж декількох годин. Менша частина таких випадків є наслідком алергічної реакції на наявний тригерний алерген і характеризується бурхливим початком і швидким прогресуванням. У тяжких випадках цей тип АН супроводжується анафілаксією, бронхоспазмом, швидкою обструкцією верхніх ДШ (ВДШ) або вазодилатацією у вигляді гіпотонії.

Навпаки, для БК-опосередкованого АН не характерні утворення ямки при натисканні, свербіж, кропив'янка або бронхоспазм, він триває до 5 днів і не реагує на терапію АГП і КС.

Якщо причиною гістамін-опосередкованого АН є деґрануляція опасистих клітин (IgE-опосередкована або спонтанна), яка призводить до вивільнення медіаторів, зокрема гістаміну, БК-опосередкований АН виникає після активації контактної системи, що призводить до надмірної продукції БК. Через патофізіологічні відмінності та різну тактику лікування БК- і гістамін-опосередкованого АН у рекомендаціях Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization, WAO) підкреслюється важливість встановлення точного діагнозу для призначення відповідного лікування. Крім того, деякі шкірні захворювання можуть також супроводжуватися набряком тканин, схожим на АН: гострий контактний дерматит, дерматоміозит, гіпотиреоз, підшкірна емфізема. Знання ключових особливостей усіх цих станів необхідно для того, щоб швидко відрізнити захворювання, які нагадують АН, від класичного АН для уникнення зволікань з його діагностикою та лікуванням, особливо у відділенні невідкладної допомоги.

Точні частота й поширеність САН у світовій популяції невідомі, імовірно, на нього страждає приблизно 1 людина з 50 тис осіб. Діагноз часто встановлюють значно пізніше дебюту захворювання, у середньому через 1,4-8,5 року з моменту появи перших симптомів. Затримка в діагностиці призводить до того, що пацієнти з не встановленим вчасно діагнозом зазнають вищого ризику смерті від задухи внаслідок набряку гортані. Через помилкові діагнози пацієнтам не призначається своєчасне та адекватне лікування, що також знижує якість їхнього життя і суттєво збільшує ризик летального кінця.

Напади САН значуще погіршують особисте, соціальне, професійне і психічне благополуччя пацієнтів, оскільки утруднюють або взагалі роблять неможливими виконання повсякденних справ, заняття спортом, відпочинок, прогулянки, зустрічі з друзями тощо. У довгостроковій перспективі загострення САН заважають кар'єрі і навчанню через пропуски, знижують продуктивність праці і загалом стають причиною втрачених можливостей. Пацієнти

часто живуть у постійному страху перед новим нападом задухи і мають високий рівень тривоги і депресії. Тягар САН впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й на їхню сім'ю/опікунів.

Виду САН

Набряк у разі САН передусім спричинений БК, продукція якого опосередковується контактною системою. Остання активується негативно зарядженими поверхнями, що призводить до активації фактора XII (FXII). Активований FXII (FXIIa) перетворює прекалікреїн на калікреїн, а той згодом розщеплює високомолекулярний кініноген для синтезу БК, який, своєю чергою, сприяє вазодилатації і збільшує проникність судин, що призводить до АН. Контактна система регулюється за допомогою C1-INH, головного інгібітора FXIIa і калікреїну. При недостатньому рівні функціонального C1-INH синтез БК збільшується через тривалу активацію FXIIa і калікреїну.

САН із дефіцитом C1-INH

На сьогодні вивчено два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального C1-INH (англ. Hereditary angioedema caused by deficiency of functional C1-inhibitor, HAE-C1-INH). Обидва типи мають схожі фенотипічні прояви і успадковуються за аутосомно-домінантним типом (табл. 1).

САН I типу – найпоширеніша форма HAE-C1-INH (85% випадків), спричинена недостатнім рівнем C1-INH у плазмі. Цей тип САН зумовлений мутаціями гена SERPING1, які призводять до порушення продукції білка C1-INH.

САН II типу – менш поширена форма HAE-C1-INH (15% випадків). Характеризується нормальним рівнем C1-INH у плазмі, проте функціональна активність цього білка знижена або повністю відсутня.

При обох типах САН не відбувається адекватного інгібування ані FXIIa, ані калікреїну, що веде до гіперпродукції БК і, як наслідок, до підвищення проникності судин.

Дефіцит C1-INH також може виникати внаслідок підвищеного катаболізму C1-INH, зумовленого наявністю в пацієнта лімфопроліферативного захворювання. Така форма САН (англ. Acquired angioedema with C1-inhibitor

deficiency, AAE-C1-INH) не асоційована з генетичними мутаціями (табл. 1), і хоча клінічно вона схожа на HAE-C1-INH, відрізняється пізнішим початком і відсутністю спадкової/сімейної обтяженості.

САН із нормальним рівнем C1-INH

САН із нормальним рівнем C1-INH (HAE-nC1-INH) розвивається внаслідок мутацій, які можна розділити на 4 групи: мутації генів FXII, плазміногену та ангіопотетину-1, а також САН невідомої етіології (табл. 1). Клінічні прояви HAE-nC1-INH такі самі, як і HAE-C1-INH, однак HAE-nC1-INH є менш поширеним і середній вік становлення симптоматики в пацієнта – пізніший. Діагностика HAE-nC1-INH утруднена, оскільки при даному типі САН плазмовий рівень і функціональність C1-INH у нормі, а лабораторні тести для виявлення інших причин зазвичай недоступні (точна діагностика цього типу САН заснована на генетичному тестуванні).

Отримані в дослідженнях дані свідчать про те, що HAE-nC1-INH також опосередковується збільшенням синтезу БК.

У жінок HAE-nC1-INH, асоційований із мутаціями гена FXII (HAE-FXII), характеризується такими клінічними симптомами, як набряк шкірних покривів (переважно обличчя) та язика. Набряк часто виникає або посилюється після прийому оральних контрацептивів, замісної гормональної терапії або під час вагітності, що свідчить про важливу роль естрогенів у розвитку цієї форми. На відміну від HAE-C1-INH клінічні симптоми при HAE-FXII зазвичай виникають у зрілому віці. У чоловіків цей тип САН спостерігають рідко, переважно за наявності зовнішніх кофакторів (застосування інгібіторів [ангіотензинперетворювального ферменту] АПФ). Як і у випадку з HAE-C1-INH, у патофізіології АН в разі HAE-FXII задіяні активація контактної системи і гіперпродукція БК.

САН, асоційований із мутацією гена плазміногену (HAE-PLG), – аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується частими випадками набряку язика, що може призвести до асфіксії. HAE-PLG, очевидно, опосередковується БК. Передбачається, що надлишкова продукція БК при згаданій формі може бути пов'язана з підвищенням активації фібринолітичної системи.

Таблиця 1. Типи САН			
	Ген	Фенотип	Опис
САН із дефіцитом C1-INH	SERPING1	HAE-C1-INH, тип I	• У 85% пацієнтів. • Аутосомно-домінантне захворювання. • Низький рівень C1-INH і C4; низька функціональність білка C1-INH. • Опосередкований БК (контактна система)
	SERPING1	HAE-C1-INH, тип II	• У 15% пацієнтів. • Аутосомно-домінантне захворювання. • Нормальний рівень C1-INH; низький рівень C4; низька функціональність білка C1-INH. • Опосередкований БК (контактна система)
AAE (набутий АН) з дефіцитом C1-INH	Немає генетичних мутацій	AAE-C1-INH	• Асоційований з основним аутоімунним або лімфопроліферативним захворюванням. • Низький рівень C1-INH, C1q і C4; низька функціональність C1-INH; високий титр антитіл проти C1-INH. • Опосередкований БК (контактна система)
САН із нормальним C1-INH	FXII	HAE-FXII	• До 30% пацієнтів із HAE-nC1-INH. • Аутосомно-домінантне захворювання. • Нормальний рівень C1-INH і C4; нормальна функціональність C1-INH. • Опосередкований БК (контактна система)
	Плазміногену	HAE-PLG	• Аутосомно-домінантне захворювання. • Нормальний рівень C1-INH і C4; нормальна функціональність C1-INH. • Опосередкований БК (фібринолітична система)
	Ангіопотетину-1	HAE-ANGTP1	• Нормальний рівень C1-INH і C4; нормальна функціональність C1-INH. • Опосередкований БК (судинна система)
	Невідомий	HAE невідомої етіології	• Тип успадкування невідомий. • Рівні і функціональність C1-INH, C4 та ін. невідомі. • Передбачається опосередкованість БК

У результаті збільшується синтез плазміну і, оскільки плазмін здатний активувати контактну систему, підвищується вироблення БК з наступним розвитком АН.

САН, асоційований із мутацією гена ангіопетину-1 (HAE-ANGPT1). Ангіопетин-1 регулює проникність судин, захищаючи мікросудинне русло від витоку плазми, спричинюваного БК. Мутації гена ангіопетину-1 зумовлюють підвищення судинної проникності з виникненням АН. На тлі HAE-ANGPT1 порушується взаємодія білка ангіопетину-1 з його мембранним рецептором на ендотелії судин – кіназою. Таким чином, у разі цього судинного варіанта САН підвищується сприйнятливість до нормального рівня БК.

У багатьох випадках HAE-nC1-INH мутації інших генів залишаються нез'ясованими.

Клінічна характеристика САН

САН проявляється у вигляді повторюваних епізодів локалізованого набряку підшкірних тканин кінцівок, обличчя, тулуба або зовнішніх геніталій, підслизових тканин травного тракту і ВДШ (табл. 2). Характерними ознаками підшкірного набряку є відсутність ямки при натисканні, свербіжу, кропив'янки або пухирів. Зазвичай такий набряк зникає через 2-5 днів. Абдомінальні напади часто виражені й болючі, виникають унаслідок непрохідності кишечника або вісцерального набряку і стають іноді причиною непотрібних оперативних втручань. Гострий набряк гортані (ГНГ) при САН є загрозливим для життя станом через ризик асфіксії.

Нападам САН часто передують продромальний період у вигляді перевтоми, нездужання, змін настрою, болей у суглобах, м'язах, нудоти, спраги або ревматоїдної еритеми (остання не характерна для HAE-nC1-INH).

Більшість нападів АН відбуваються спонтанно, проте були ідентифіковані також і деякі тригерні фактори: місцева травма, інфекційні захворювання, емоційне перенапруження. Частота нападів САН дуже варіює в пацієнтів: у деякого захворювання має безсимптомний перебіг, в інших напади виникають кожні кілька днів. Перші клінічні симптоми САН проявляються не пізніше 20 років (у більшості пацієнтів – у першій декаді життя).

ГНГ асоціюється з високим ризиком задухи зі смертельними наслідками, переважно в недіагностованих або помилково діагностованих випадках. Летальний наслідок у разі ГНГ – це найперше результат затримки діагностики та неефективності медикаментозного лікування. Швидка й точна діагностика, а також адекватна ургентна терапія ГНГ – таким має бути алгоритм надання вчасної медичної допомоги в разі САН.

ГНГ зазвичай виникає після травми порожнини рота (зокрема внаслідок стоматологічних хірургічних утручань) або спонтанно. Достатньо в середньому декількох годин, щоб настанала смерть, однак є повідомлення про смертельні випадки ГНГ, які тривали менш ніж 20 хвилин.

З огляду на непередбачуваність виникнення й тяжкості нападів ГНГ, пацієнти, їхні родичі та лікарі мають знати про наявні у хворого ризики і методи їх усунення. Особливо важлива термінова та ефективна медикаментозна терапія, оскільки полегшення симптомів нападу відбувається через 15-60 хв після прийому препарату. У разі ГНГ з бурхливим перебігом, а також за неефективності лікарських засобів або через брак часу необхідно вдатися до екстрених заходів: інтубації, конікотомії або трахеотомії. Лікар швидкої допомоги має вміти розрізняти типи АН (табл. 2) і враховувати той факт, що пацієнти із САН не реагують на терапію КС, АГП і введення адреналіну. Відстрочене лікування прогресуючого ГНГ може призвести до гіпоксемії з ознаками органічного пошкодження головного мозку, у тому числі до необоротної сліпоти і тетраплегії.

Діагноз HAE-EC1-INH підтверджують за допомогою лабораторних аналізів крові. Для диференційної діагностики САН I і II типу необхідно визначення активності і концентрації C1-INH у плазмі. Для діагностування HAE-nC1-INH треба проводити генетичне тестування. Однак під час гострого нападу здебільшого немає можливості провести жоден зі згаданих діагностичних аналізів. Визначення рівнів D-димерів можливе в клінічних лабораторіях, але підвищення цих рівнів при САН не є специфічним. Вкорочення активованого часткового тромбoplastинового часу може допомогти в діагностиці HAE-C1-INH і AAE-C1-INH у разі відсутності можливості визначити рівень C1-INH.

Лікування САН

Оскільки HAE-C1-INH є генетичним захворюванням, етіологічного лікування немає. Лікувальні

стратегії спрямовані на запобігання нападам або швидке їх купірування, зменшення захворюваності та смертності, а також поліпшення якості життя пацієнтів із цим захворюванням. Є два підходи до терапії САН: лікування гострих нападів (on-demand therapy) і профілактичне лікування (короткочасне й довготривале, табл. 3).

Лікування гострих нападів (терапія на вимогу, on-demand therapy)

ВАО наполегливо рекомендує ранній початок лікування нападів HAE-C1-INH за допомогою концентрату C1-INH, ікатібанту або екалантіду. Зазначається, що транексамова кислота й андрогени неефективні при гострих нападах САН (табл. 3). Терапія на вимогу скорочує тривалість нападу і зменшує кількість наслідків проти відсутності лікування. Оскільки атаки САН можуть виникати навіть на тлі профілактичного лікування, пацієнту рекомендується мати чіткий план дій щодо самодопомоги.

Концентрат C1-INH, отриманий із плазми або рекомбінантний, є основою замісної терапії в разі дефіциту або дисфункції C1-INH, адже він регулює вироблення БК шляхом гальмування контактної системи. Як отриманий із плазми, так і рекомбінантний концентрат однаково ефективні в лікуванні гострих нападів і добре переносяться. На сьогодні для лікування на вимогу наявні два концентрати C1-INH, отримані з плазми, – Берінерт (Berinert, CSL Behring) і Сінрайз (Cinryze, Shire) – і один рекомбінантний концентрат C1-INH – Руконест (Ruconest, Pharming).

Є також два препарати для підшкірного введення, що застосовують для купірування нападів САН:

- ікатібант – інгібітор В₂-рецептора БК – для лікування на вимогу гострих нападів САН;
- екалантід – інгібітор калікреїну. Препарат зареєстрований тільки в США. Вводять підшкірно обов'язково під наглядом медичного персоналу через ризик анафілактоїдних реакцій, тоді як інші препарати пацієнти або особи, які здійснюють догляд за ними, після спеціального навчання можуть застосовувати самостійно.

Продовження на стор. 14.

Таблиця 2. Відмінні ознаки між САН та іншими формами рецидивного АН						
	Недолік C1-INH			Нормальний рівень C1-INH		Медіатори тучних клітин
	HAE-C1-INH, тип I	HAE-C1-INH, тип II	AAE-C1-INH	HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG, HAE невідомої етіології	АН, індукований інгібітором АПФ	АН із кропив'яркою
Розвиток і медичний анамнез	- Сімейний характер (у більшості пацієнтів). - Дебют захворювання – в 1-й чи 2-й декаді життя. - Відсутність кропив'янки в анамнезі. - Абдомінальні коліки	- Сімейний характер (у більшості пацієнтів). - Дебют захворювання – у 1-й або 2-й декаді життя. - Відсутність кропив'янки в анамнезі. - Абдомінальні коліки	- Сімейний характер відсутній. - Дебют захворювання – після 40 років. - Відсутність кропив'янки в анамнезі. - Асоціюється з основним лімфопроліферативним захворюванням	- Сімейний характер (у більшості пацієнтів). - Дебют захворювання – у дорослому віці. - Відсутність кропив'янки в анамнезі	- Сімейний характер відсутній. - Відсутність кропив'янки в анамнезі. - Дебют захворювання – зазвичай після 40 років	- Сімейний характер зазвичай відсутній. - Кропив'янка та епізоди анафілаксії в анамнезі. - Зазвичай без абдомінальних болей
Тригерні фактори	- Травма (50% випадків), передусім стоматологічна. - Емоційний стрес. - Супутні захворювання. - Естрогени. - Інгібітори АПФ. - Найчастіше очевидний тригер відсутній	- Травма (50% випадків), передусім стоматологічна. - Емоційний стрес. - Супутні захворювання. - Найчастіше очевидний тригер відсутній	Очевидний тригер відсутній	- Естрогени (містяться в оральних контрацептивах, препаратах замісної гормональної терапії). - Вагітність. - Інгібітори АПФ	Інгібітори АПФ	Вплив алергенів – у невеликої кількості пацієнтів (асоційовано зі швидким виникненням нападу АН)
Продромальний період	Ревматоїдна еритема в 50% випадків	Ревматоїдна еритема в 50% випадків	Ревматоїдна еритема зазвичай відсутня	Ревматоїдна еритема відсутня	Немає симптомів	Немає симптомів
Клінічні симптоми	- АН шкіри. - Абдомінальні болі. - Набряк гортані. - Тривалість – 3-5 днів	- АН шкіри. - Абдомінальні болі. - Набряк гортані. - Тривалість – 3-5 днів	- АН шкіри. - Абдомінальні болі. - Набряк гортані. - Тривалість – 3-5 днів. - АН може супроводжуватися додатковою симптоматикою основного захворювання	- АН шкіри (переважно обличчя). - Набряк язика. - Абдомінальні болі (рідше). - Набряк гортані. - Тривалість – 3-5 днів	- АН шкіри (переважно обличчя) і набряк язика. - Тривалість – 12-48 год	- АН шкіри. - Кропив'янка. - Болі в животі (рідко). - Набряк гортані (рідко). - Тривалість – 12-48 год
Лабораторні маркери	- Низька активність C1-INH у плазмі. - Низька концентрація C1-INH у плазмі. - Низький уміст C4 в плазмі	- Низька активність C1-INH у плазмі. - Нормальна концентрація C1-INH у плазмі. - Низький уміст C4 в плазмі	- Низька активність C1-INH у плазмі. - Низька концентрація C1-INH у плазмі. - Низький уміст C4 в плазмі. - Низький уміст C1q в плазмі. - Високий титр антитіл anti-C1-INH (у деяких пацієнтів)	- Нормальні лабораторні показники. - Генотипування: мутації генів FXII/ANGPT1/PLG	Нормальні лабораторні показники	- Нормальні лабораторні показники. - Рівень триптази мастоцитів під час анафілаксії може бути підвищений (у деяких випадках)
Лікування	- Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід. - Профілактика: концентрат C1-INH, андрогени, (транексамова кислота)	- Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід. - Профілактика: концентрат C1-INH, андрогени, (транексамова кислота)	- Лікування основного захворювання. - Гострі напади: концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід, транексамова кислота, ритуксимаб. - Профілактика: транексамова кислота	- Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант. - Профілактика: транексамова кислота, прогестагени, андрогени	Гострі напади: екстрені процедури за потреби + негайне припинення введення інгібіторів АПФ	- Гострі напади: екстрені процедури за потреби. - Адреналін (у деяких випадках у разі бурхливого розвитку АН і підозри на анафілаксію). - КС. - АГП

Спадковий ангіоневротичний набряк:
останні дані про причини, прояви і терапію

Продовження. Початок на стор. 12.

Таблиця 3. Скорочений виклад методів лікування САН			
Лікарський засіб	Показання	Шлях введення	Можливі побічні ефекти
C1-INH, отриманий із плазми	• Самостійне введення. • Гострі напади АН. • Профілактика нападів АН	Внутрішньовенно, підшкірно (тільки в США)	• Дуже рідко: анафілаксія ¹ . • Теоретично: інфікування через місце введення ¹ . • Не часто: реакція в місці введення, гіперчутливість, назофарингіт, запаморочення ²
C1-INH, отриманий із плазми (Сінрайз, Takeda)	• Самостійне введення. • Гострі напади АТ. • Профілактика нападів АТ	Внутрішньовенно	• Дуже рідко: анафілаксія. • Теоретично: інфікування через місце введення
Рекомбінантний людський C1-INH	Гострі напади АТ	Внутрішньовенно	Не часто: анафілаксія
Екалантід	Гострі напади АТ (тільки в США)	Підшкірно	• Часто: пролонгований частковий тромбопластиновий час, анафілактоїдні реакції. • Не часто: вироблення антитіл проти лікарського препарату
Ікатібант	• Самостійне введення. • Гострі напади АТ	Підшкірно	Часто: місцевий набряк, біль, свербіж у місці ін'єкції
Транексамова кислота	Профілактика нападів АТ	Перорально	• Часто: нудота, запаморочення, діарея, постуральна гіпотензія, втомлюваність, судоми в м'язах із підвищенням рівня м'язових ферментів. • Рідко: тромбоз
Атенуйовані андрогени (даназол і оксандролон)	Профілактика нападів АТ	Перорально	• Часто: збільшення маси тіла, вірилізація, акне, зміна лібідо, м'язові болі і судоми, головний біль, депресія, втома, нудота, закрепи, порушення менструального циклу, підвищення рівнів ферментів печінки, гіпертензія і зміни ліпідного профілю. • Не часто: зниження темпів росту в дітей, маскулінізація плода жіночої статі, холестатична жовтяниця, пеліоз печінки і гепатоцелюлярна аденома
Примітки: ¹ – у разі внутрішньовенного введення; ² – у разі підшкірного введення.			

Профілактичне лікування
Короткочасна профілактика

Пацієнти зі САН мають отримувати короткочасну профілактику концентратом C1-INH напередодні подій, здатних індукувати напад, наприклад перед хірургічними, стоматологічними процедурами, інвазивними медичними втручаннями. Концентрат C1-INH ефективний для короткочасної профілактики і добре переноситься. Однак, оскільки атаки можуть відбутися навіть на тлі запобіжної терапії, важливо забезпечити пацієнтові доступ до препаратів для купірування нападів. Для короткочасної профілактики застосовують ліцензовані плазмові концентрати C1-INH – такі як препарат Сінрайз (Cinryze) від компанії Takeda (табл. 3).

Довготривала профілактика

Довготривала профілактика спрямована на зниження частоти і тяжкості нападів САН. Питання про необхідність такої профілактики вирішують індивідуально для кожного пацієнта на підставі таких чинників, як частота, ступінь тяжкості та місце виникнення нападів, супутні захворювання і рівень контролю АН за допомогою терапії на вимогу.

Пацієнти, які отримують довготривалу профілактику, мають перебувати під регулярним наглядом для оцінки ефективності і переносимості лікування; їм також має бути доступна терапія на вимогу для купірування раптових нападів.

Концентрати C1-INH, отримані з плазми, зазвичай застосовують у пацієнтів зі САН із профілактичними цілями (табл. 3). Рутинна профілактика за допомогою внутрішньовенного введення плазмового C1-INH ефективна і добре переноситься пацієнтами. Дослідження продемонстрували хороший профіль безпеки і високу ефективність підшкірного застосування C1-INH (середнє зниження частоти нападів на 95%). Крім того, підшкірне введення зручніше і легше для пацієнтів, які потребують тривалої профілактики.

З метою довготривалої профілактики також застосовували атенуйовані андрогени, зокрема даназол. Пероральне введення андрогенів є їх перевагою, а ефективність

оцінена як висока (середнє зниження кількості атак на 83%). Однак за умови тривалого використання андрогенів можливе виникнення низки дозозалежних побічних ефектів (табл. 3). Тому, призначаючи атенуйовані андрогени, важливо підібрати мінімальну ефективну дозу (даназол у максимальній добовій дозі 100-200 мг).

Проти атенуйованих андрогенів транексамова кислота не настільки ефективна, проте має менше побічних ефектів. Точних даних щодо її ефективності на сьогодні немає. Зазвичай транексамову кислоту застосовують у педіатричній практиці і не рекомендують для тривалої профілактики САН.

Лікування САН на пізніх стадіях

У ІІІ фазі багатоцентрового рандомізованого подвійно сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 125 пацієнтів зі САН І або ІІ типу вивчали переносимість і ефективність підшкірного введення ланаделумабу – моноклональних антитіл проти калікреїну плазми для профілактики нападів САН (HELP; NCT02586805).

При лікуванні ланаделумабом значно зменшилася середня частота нападів проти плацебо (0,26-0,53 нападу проти 1,97 нападу на місяць відповідно) впродовж 26-тижневого періоду лікування. Відкрите розширене дослідження дало можливість оцінити довготривалу переносимість і ефективність ланаделумабу в профілактиці нападів САН.

Пероральний інгібітор калікреїну плазми BCX7353 поки перебуває в стадії розробки. Перша частина ІІ фази плацебо-контрольованого дослідження (визначення оптимальної дози, оцінка ефективності, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки BCX7353 в профілактиці нападів САН) виявила, що добова доза перорального BCX7353 ≥ 125 мг значуще, якщо порівняти з плацебо, знижувала частоту нападів АН з найкращими показниками за умови прийому добової дози 125 мг (74%; $p < 0,001$). Небажані явища були найчастішими з боку травного тракту: 29%, 50% і 44% на терапії BCX7353 з добовою дозою 125 мг, 250 мг і 350 мг відповідно.

САН із нормальним рівнем C1-INH

Підвищена продукція БК опосередковує виникнення як HAE-C1-INH, так і HAE-nC1-INH. Тому лікування, ефективне в разі HAE-C1-INH, зокрема концентрат C1-INH та ікатібант, так само ефективно за різних типів HAE-nC1-INH.

Терапія в амбулаторних умовах і самостійне введення препаратів

Лікування нападів САН на ранніх стадіях має вирішальне значення. Тому WAO рекомендує надати пацієнтам доступ до терапії на вимогу і навчити їх швидко і правильно діяти в разі виникнення небезпечних для життя нападів. Причому навчити треба не лише пацієнта, а й особу, яка допомагає хворому вдома. Очікування в разі нападу АН швидкої професійної допомоги в умовах медичної установи зазвичай призводить до затримки початку адекватної терапії, транспортування пацієнта потребує часу, до того ж співробітники бригади швидкої допомоги іноді обирають неправильну лікувальну тактику. У разі ГНГ все це може зіграти фатальну роль. Тому терапія нападу може бути безпечно та ефективно здійснена пацієнтом у домашніх умовах, це знижує тривалість і частоту виникнення нападів САН. Самостійне введення препаратів покращує психологічний стан пацієнтів, оскільки вони відчувають свою незалежність від термінової медичної допомоги. Можливість і вміння швидко застосовувати лікування в будь-який час і в будь-якому місці послаблює страх пацієнтів перед нападами і допомагає відновити контроль над своїм приватним життям, повернутися до роботи і навчання. Самостійне призначення ліків також сприяє зменшенню необхідності відвідувати лікаря або бути госпіталізованим, а також кількості пропусків роботи.

Внутрішньовенні концентрати C1-INH, такі як Сінрайз, ліцензовані для самолікування в дітей (вводяться особою, яка здійснює догляд), підлітків і дорослих; для самостійного підшкірного застосування підлітками і дорослими схвалений препарат C1-INH Егарда. Ікатібант ліцензовано і схвалено для самостійного введення дорослим і дітям (особою, яка здійснює догляд за дитиною).

Ключові моменти

- САН – рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, спричинене дефіцитом інгібітора C1-естерази (C1-INH).
- САН характеризується повторюваними епізодами гострого набряку тканин без кровив'янки, який вражає обличчя, кінцівки, дихальні шляхи або кишечник.
- Нестача C1-INH у плазмі або його дисфункція призводить до активації брадикініну, який підвищує проникність капілярів, спричинюючи набряк.
- Гострий набряк гортані потенційно небезпечний для життя через високий ризик задихи і потребує негайного лікування.
- Тактика лікування САН спрямована на запобігання смерті і зниження частоти й тяжкості нападів ангіоневротичного набряку за допомогою профілактичних заходів.

Висновки

САН характеризується раповими нападами, болючими і потенційно смертельними. Україн важливий у разі нападу САН негайний і точний діагноз, оскільки такі пацієнти не реагують на лікування лікарськими засобами, які зазвичай призначають для купірування нападу гістамін-опосередкованого ангіоневротичного набряку. Затримка в діагностиці нападу може обернутися фатальними наслідками, передусім за умови розвитку гострого набряку гортані.

Сьогодні для негайного купірування нападу САН доступні кілька варіантів лікування: концентрат C1-INH та ікатібант (дозволені для використання в амбулаторних умовах).

Доступність спеціалізованого догляду та ефективного лікування за останнє десятиліття дали можливість значуще поліпшити якість життя і знизити смертність серед пацієнтів зі САН.

За матеріалами Longhurst H.J., Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. British Journal of Hospital Medicine. July 2019. Vol 80. № 7.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію статті дивіться на сайті <https://www.magonlinelibrary.com>

Фармакокінетика і безпека біластину в дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою

Біластин – це неседативний антигістамінний препарат (АГП) II покоління, який не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. В Європі цей засіб застосовують для лікування алергічного ринокон'юнктивіту (АРК) та хронічної кропив'янки (ХК) в дорослих і дітей віком від 6 років із масою тіла понад 20 кг. У Мексиці біластин нещодавно також був схвалений для лікування дітей віком від 2 років. Ефективність біластину порівнянню з такою інших пероральних H₁-АГП II покоління. Моделювання фармакокінетики (ФК) / фармакодинаміки (ФД) у здорових дорослих суб'єктів, доповнене некомпартментним аналізом, продемонструвало лінійну кінетику після перорального прийому біластину в діапазоні доз від 2,5 до 220 мг. Онтогенетична модель, створена на основі даних моделювання ФК/ФД у дорослих, підтвердила вибір дози біластину 10 мг/добу в педіатричній популяції віком від 2 до 11 років, що було підтверджено в клінічному фармакокінетичному дослідженні за участю дітей згідно вікової групи, які хворіють на АРК або ХК.

Ключові слова: біластин, фармакокінетика, діти, алергічний ринокон'юнктивіт, хронічна кропив'янка, H₁-АГП другого покоління

Оскільки біластин схвалений в Європі для лікування дітей віком ≥6 років, поточне дослідження повідомляє про результати двох ретроспективних аналізів ФК та даних щодо безпеки. Показники ФК, отримані Vozmediano та співавт., проаналізували з акцентом на дітей віком 6-11 років. Крім того, був проведений ретроспективний аналіз даних щодо безпеки в тій самій віковій групі. Дані було отримано під час III фази плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження застосування біластину в дозі 10 мг/добу в терапії дітей, хворих на АРК або ХК.

Методи

Фармакокінетичні дані

Дані ФК були отримані з багатоцентрового міжнародного адаптивного відкритого дослідження з пероральним повторним застосуванням біластину в дозі 10 мг/добу в дітей віком від 4 до 11 років з АРК або ХК (дослідження BILA-3009 / PED; ClinicalTrials.gov Ідентифікатор: NCT01081574).

У попереднє моделювання ФК у педіатричній популяції було залучено суб'єктів віком 4-11 років [11, 12]. Цей ретроспективний аналіз зосереджується на дітях віком 6-11 років (n=24), відповідно до затверджених в Європі педіатричних показань.

Некомпартментний аналіз

Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) і площа під кривою плазмової концентрації (AUC₀₋₂₄) були розраховані за допомогою S-PLUS® (версія 8.2, програмне забезпечення TIBCO, Пало-Альто, Каліфорнія, США).

Порівняння показників НКА в дітей і дорослих

Системну експозицію після перорального прийому педіатричної дози біластину (10 мг/добу) дітьми порівнювали з дорослими (біластин перорально в дозі 20 мг/добу), використовуючи числові та графічні порівняння, зокрема форест-діаграми для візуальної оцінки неоднорідності досліджень. Для врахування різниці в часі забору зразків для педіатричних даних визначали концентрацію біластину в плазмі крові (C_p) з урахуванням часу після застосування дози.

Було розглянуто два альтернативні підходи до визначення референтних діапазонів AUC₀₋₂₄ та C_{max} у дорослих: популяційно-прогнозований 95% довірчий інтервал (ДІ), оснований на моделі ФК у популяції, розроблений на основі даних для дорослих, та більш консервативний 95% ДІ, що базується на основі отриманих значень НКА із 7 досліджень I фази (дослідження 459-02, 459-04 до 459-07, 459-10 та 459-11) у дорослих після прийому біластину в дозі 20 мг.

Дані з безпеки

Дані з безпеки були отримані у фазі III подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами за участю дітей віком 2-11 років з АРК або ХК, які впродовж 12 тиж лікувалися біластином у дозі 10 мг 1 раз на добу (n=260) або плацебо (n=249).

Біластин або плацебо застосовували перорально натще 1 раз на добу вранці. Було дозволено епізодичне використання препаратів «швидкої допомоги» – топічних деконгестантів короткої дії (очі/ніс), кортикостероїдів або АГП при ринокон'юнктивіті або топічних кортикостероїдів коротким курсом при кропив'янці.

Первинною кінцевою точкою була частка дітей у кожній групі лікування, в яких не спостерігалось будь-яких небажаних явищ у ході лікування (НЯХЛ; визначається як будь-який тип побічної реакції, яка мала місце впродовж усіх 4 міс дослідження, тобто 3-місячного періоду лікування та місячного періоду наступного спостереження), відповідно до керівництва Педіатричного комітету Європейської агенції лікарських засобів (PDCO).

Статистичний аналіз

Статистичну значущість оцінювали для двосторонніх критеріїв із граничним значенням альфа 0,05. Відсутні значення не враховували для статистичних розрахунків. Кількісні змінні характеризувалися кількістю суб'єктів, середнім значенням, стандартним відхиленням (СВ), максимальним, мінімальним та кватильним значенням. Якісні змінні характеризувалися за частотою та відсотком. Вторинні якісні змінні оцінювали за допомогою критерію узгодженості Пірсона або, якщо не були дотримані відповідні умови, точного критерію Фішера.

Результати

Фармакокінетичні дані

Усього було взято 88 зразків від 24 дітей віком від 6 до 11 років, що дало можливість охарактеризувати фази всмоктування, розподілу та елімінації профілю ФК у цій когорті. Експозиція та максимальна концентрація в плазмі крові в педіатричній популяції (n=12, що відповідає дітям із повним профілем ФК у цій розрідженій схемі відбору проб) після прийому біластину в дозі 10 мг/добу були подібними до тих, про які свідчили дані ФК у дорослих (n=126), отримані в ході 7 клінічних досліджень після застосування біластину в дозі 20 мг/добу (табл.).

Медіана (СВ) AUC₀₋₂₄ у педіатричній і дорослій популяціях становила 1045 (381) та 1121 (387) нг/год/мл відповідно, медіана C_{max} – 212,0 (123) та 232,5 (120) нг/мл відповідно. Концентрація біластину в плазмі крові в дітей повністю збігалася з показниками,

отриманими в дорослих учасників дослідження, була строго в рамках варіабельності дорослих та повторювала той самий часовий профіль ФК. Співвідношення медіан AUC₀₋₂₄ і C_{max} діти/дорослі становили 0,93 та 0,91 відповідно. Ба більше, системна експозиція та C_{max} після перорального прийому біластину в дітей (10 мг/добу) була порівнянною з показниками, отриманими в дорослих (біластин перорально в дозі 20 мг/добу) за допомогою форест-діаграми (рис.), яка демонструє, що показники ФК педіатричної популяції були повністю в межах довірчих інтервалів дорослих.

Сині крапки на діаграмі представляють собою медіану, а зелені лінії – 95% ДІ у дітей. Червона лінія та помаранчева затінена ділянка – це медіана і одне СВ в дорослій популяції відповідно. Крім того, 95% ДІ популяційної експозиції, що базується на основі популяційної моделі ФК/ФД в дорослих після перорального прийому біластину в дозі 20 мг (435-2400 нг/год/мл, AUC, і 75-475 нг/мл, C_{max}), позначений чорною пунктирною лінією.

Дані з безпеки

Оцінювали дані 393 осіб, які приймали досліджувані препарати та були рандомізовані у 2 групи: учасники першої (n=202) отримували біластин у дозі 10 мг, учасники другої (n=191) – плацебо. Медіана (СВ) віку груп біластину й плацебо становила 8,5 (1,6) та 8,5 (1,8) року відповідно. У групі біластину 105 (52%) учасників були віком 6-8 років і 97 (48%) – 9-11 років. Відповідна кількість за віком у групі плацебо становила 95 (49,7%) і 96 (50,3%). Суб'єкти в групах біластину та плацебо були переважно чоловічої статі (62,9 і 61,8% відповідно) та європейської раси (93,1 і 92,7% відповідно). Середнє значення (СВ) індексу маси тіла в групах становило 18,0 (3,5) та 18,1 (3,5) кг/м² відповідно. В учасників дослідження були діагновані АРК (98,0 і 93,7%) або ХК (2,0 та 6,3%) із середнім часом з моменту встановлення діагнозу (СВ) 4,1 (2,5) та 4,0 (2,7) року відповідно.

Не було суттєвої різниці в частоті НЯХЛ між двома групами: повідомлено про 137 подій у 67,8% дітей, які отримували біластин, проти 129 подій у 67,5% досліджуваних, які отримували плацебо (p=0,952). Частка дітей із пов'язаними з лікуванням НЯХЛ у групах біластину та плацебо дорівнювала 5,4 і 7,9% відповідно (p=0,337); серйозні НЯХЛ виникали в 1,0 і 3,1% дітей відповідно (p=0,165), хоча жоден із побічних ефектів не вважався пов'язаним із лікуванням; відсоток дітей із НЯХЛ, що призвели до припинення лікування, становив 1,0 і 0,5% відповідно (p=1,0).

Найчастішими НЯХЛ (частота ≥5%) в обох групах були: головний біль (13,4 проти 12,6%), алергічний кон'юнктивіт (9,9 проти 9,4%), кашель (8,9 проти 7,9%), назофарингіт (7,9 проти 4,7%), фарингіт (7,4 проти 6,8%), алергічний риніт (6,4 проти 10,0%), підвищення температури тіла (5,0 проти 10,0%) та вірусна інфекція (4,5 проти 5,2%).

Обговорення

Результати ретроспективного дослідження ФК біластину в дітей віком 6-11 років з АРК або ХК зіставні з тими, що були отримані в педіатричній популяції з ширшим віковим діапазоном (2-11 років), що вказує на відсутність залежності ФК біластину від віку пацієнта. Поточний аналіз ФК обмежився даними дітей віком 6-11 років, що відповідає затвердженню в Європі показанню до застосування біластину в педіатрії: діти ≥6 років із масою тіла ≥20 кг. Педіатричні дані в повному наборі даних (у віці 4-11 років) найкраще описані за допомогою двокамерної моделі розподілу, метаболізму та виведення, яку використовують для опису ФК біластину в дорослих. Показники як AUC₀₋₂₄, так і C_{max} в дитячій (6-11 років) та дорослій групах виявилися дуже схожими, концентрація біластину в плазмі крові в дітей повністю збігалася з показниками дорослих, а співвідношення діти/дорослі для AUC₀₋₂₄ та C_{max} дорівнювали приблизно одиниці (0,93 та 0,91 відповідно). Ці результати свідчать на користь застосування біластину в дозі 10 мг в педіатричній популяції.

Дані щодо безпеки були отримані в результаті аналізу підмножини даних (у дітей віком 6-11 років) фази III плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження біластину в дітей віком від 2 до 11 років з АРК або ХК. У цьому ретроспективному аналізі статистично значущої різниці в частоті НЯХЛ в дітей, які отримували біластин (10 мг) або плацебо, не спостерігали; найчастішою небажаною реакцією, про яку повідомлялося в обох групах, був головний біль (13,4 проти 12,6% відповідно). Ці результати підтверджують, що профіль безпеки та переносимості біластину в дозі 10 мг у дітей подібний до такого плацебо. У дорослих біластин у рекомендованій дозі 20 мг має високий профіль безпеки, виражений у хорошій переносимості та відсутності седативних або кардіотоксичних ефектів.

Отже, аналіз ФК та даних із безпеки в дітей віком 6-11 років свідчить на користь застосування біластину в педіатричній дозі 10 мг і підтверджує, що його профіль безпеки подібний до плацебо.

За матеріалами Rodriguez M., Vozmediano V., Bea A.G. et al. Pharmacokinetics and safety of bilastine in children aged 6 to 11 years with allergic rhinoconjunctivitis or chronic urticarial. European Journal of Pediatrics. 09.01.2020. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03559-6>

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця. Зведені дані фармакокінетичних параметрів AUC ₀₋₂₄ та C _{max} для біластину, розраховані в дорослих (біластин 20 мг 1 р./добу) у 7 клінічних дослідженнях та в дітей віком 6-11 років (біластин 10 мг 1 р./добу) у дослідженні ФК (BILA-3009 / PED)								
Параметр	Дослідження	N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Коефіцієнт варіації	Діапазон (мін.- макс.)	95%ДІ
AUC ₀₋₂₄ (нг/год/мл)	Дорослі (дослідження 459-02, 459-04-459-07, 459-10, 459-11)	126	1160	1121	387	33,4	491-2528	1092-1227
	Діти* віком 6-11 років (дослідження: BILA-3009 / PED)	12	1014	1045	381	37,6	363*-1653	798-1230
C _{max} (нг/мл)	Дорослі (дослідження 459-02, 459-04-459-07, 459-10, 459-11)	126	259,8	232,5	120	46,2	83-924	239-281
	Діти віком 6-11 років (дослідження: BILA-3009 / PED)	12	239,2	212,0	123	51,5	61-447	170-309

Примітки: * – були включені тільки діти з повним ФК-профілем; ** – мінімальне значення AUC, визначене в одній дитині та класифіковане як статистичне відхилення.

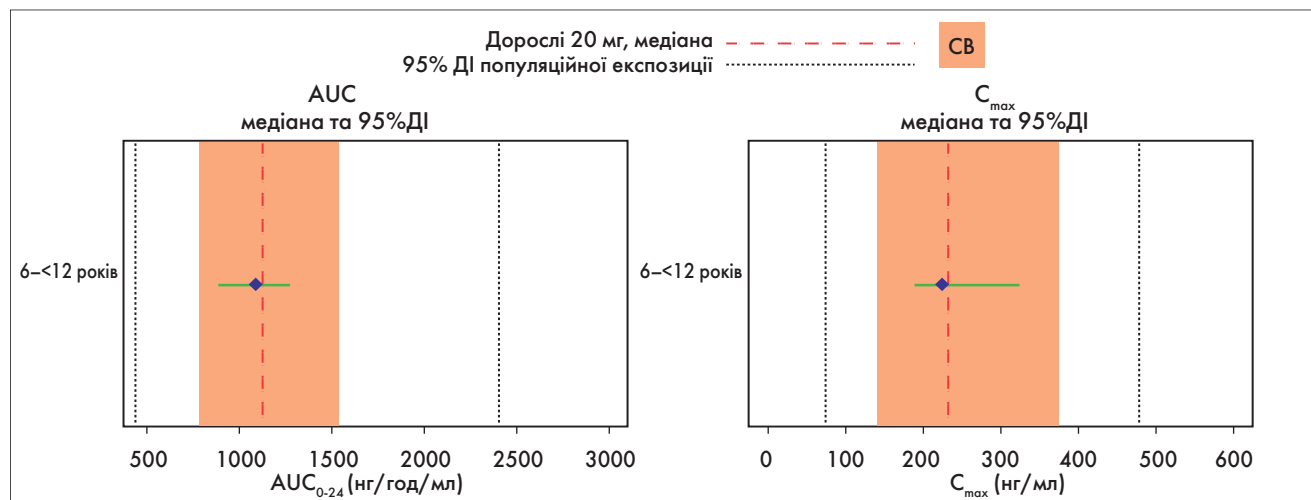


Рис. Форест-діаграма, яка відображає експозицію (AUC) та C_{max} у дітей віком 6-11 років після перорального прийому біластину в дозі 10 мг у дослідженні BILA-3009 / PED та в дорослих після перорального прийому біластину в дозі 20 мг у кількох клінічних дослідженнях (459-02, 459-04-459-07, 459-10, 459-11)



Імплементація даних доказової медицини в реальну клінічну практику

За матеріалами доповідей в рамках Першої конференції з міжнародною участю «Простір доказової алергології»

24-25 березня 2021 року відбулася знакова для української медичної спільноти подія – Перша конференція з міжнародною участю «Простір доказової алергології», присвячена 80-річчю ювілею корифея вітчизняної імунології і алергології, засновника кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики, доктора медичних наук, професора Георгія Миколайовича Дранніка і 180-річчю Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ).

Програма конференції охопила основні практичні аспекти ведення пацієнтів з алергоімуною патологією, актуальні не лише для вузьких спеціалістів, але й для сімейних лікарів і педіатрів. 18 спікерів з України та Іспанії представили свої доповіді, темами яких стали, зокрема, сучасні можливості молекулярної алергодіагностики, імунологічні аспекти аутоімуних захворювань, діагностика і контроль алергії та бронхіальної астми (БА), а також питання алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).



Ключові слова: алергологія, імунологія, COVID-19, молекулярна алергодіагностика, специфічна імунотерапія, ALEX, Оралтек, Алксойд, фавіпіравір, Віусід, Цитовір-3, NIOX VERO, IgG-залежна харчова гіперчутливість, Food Xplorer, еозинофільне запалення дихальних шляхів, альтернатива, кліщі домашнього пилу

Спікери не обійшли увагою вкрай непросту епідеміологічну ситуацію, яка склалася у світі через пандемію коронавірусної інфекції. Кілька доповідей було присвячено найактуальнішим відкриттям щодо патогенезу і клінічних аспектів ведення пацієнтів із COVID-19. Так, віце-президент ВГО «Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації», завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Андрій Ігорович Курченко розповів про етіологію та імунопатогенез коронавірусної інфекції, а також перспективи ведення пацієнтів із постковідним синдромом.



— Зважаючи на те що знайомство із SARSr-CoV-2 відбулося відносно недавно, поки що ми не маємо цілісної картини патогенезу, яка б допомогла пояснити всі клінічні варіанти перебігу COVID-19. Утім, певні моменти вже достатньо вивчені та мають бути враховані як під час ведення пацієнтів, так і в разі проведення подальших досліджень цього захворювання.

Не новою є інформація про те, що родина коронавірусів тропна до альвеолярних епітеліальних клітин типу I і що вагома роль у патогенезі коронавірусної інфекції належить імунним клітинам, зокрема альвеолярним макрофагам (Macmillan, 2012). Проте тяжкість перебігу COVID-19 пов'язана насамперед не з локальним пошкодженням дихальних шляхів (ДШ), а із системними порушеннями, що супроводжують цю інфекцію. SARSr-CoV-2 особливим чином взаємодіє з імунною системою. Вбудувавшись у геном клітини-хазяїна, вірус певний час може бути прихованим від імунних клітин, що зумовлює його персистенцію в організмі. Крім того, SARSr-CoV-2 впливає на клітини макрофагально-моноцитарного ряду, тропні до легеневої тканини. Останнє зумовлює пошкодження легеневої тканини і виникнення цитокінового шторму. Активізація макрофагально-моноцитарного ряду в периферичному кров'яному руслі запускає низку процесів, пов'язаних із тромбоутворенням, що й призводить до тромботичних ускладнень при COVID-19.

На сьогодні більшість дослідників зосередилися на пошуку та прицільному вивченні тих молекул і клітин, які, з одного боку, могли б слугувати маркерами тяжкості перебігу COVID-19, а з іншого — стати мішенню для етіологічного і патогенетичного лікування. Так, в японські протоколи вже давно включено препарат фавіпіравір, який являє собою противірусний засіб, активний проти РНК-вірусів, зокрема вірусу Західного Нілу, вірусу жовтої лихоманки та ін. Механізм дії фавіпіравіру полягає у зв'язуванні та інгібуванні РНК-залежної РНК-полімерази, що, зрештою, запобігає вірусній транскрипції і реплікації.

Відповідно до протоколу клінічного дослідження з вивчення ефективності і безпеки фавіпіравіру для профілактики інфікування SARSr-CoV-2 препарат призначають у дозі 1600 мг перорально двічі на добу в 1-й день, а потім у дозі 800 мг перорально двічі на добу в дні 2-25-й. Для лікування пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості

фавіпіравір призначають у дозі 1600 мг перорально двічі на добу в 1-й день, а потім у дозі 800 мг перорально двічі на добу максимум до 14-го дня захворювання.

У разі тяжких форм коронавірусної інфекції насамперед треба використовувати препарати, здатні ефективно зменшувати запальну відповідь, зокрема глюкокортикостероїди (дексаметазон). У цьому аспекті перспективними патогенетичними засобами є інгібітори янус-кінази і моноклональні антитіла, спрямовані на інтерлейкін (ІЛ)-1 і ІЛ-6, які також внесені в протоколи лікування в деяких країнах (Immunology, 2020).

Індивідуальна вираженість клінічної відповіді на інфікування SARSr-CoV-2 пов'язана зі станом толл-подібних рецепторів (toll-like receptors, TLR). Вони являють собою групу рецепторів, що розпізнають патоген-асоційовані молекулярні структури (PAMP), експресовані бактеріями, паразитами, вірусами і грибами. Еволюційно TLR були присутні в хребетних і розпізнавали велику різноманітність лігандів, зокрема жири, ліпопротеїни, протеїни і нуклеїнові кислоти. Можна сказати, що сукупність TLR — це певне рецепторне поле, яке стимулює специфічну біологічну відповідь на образи мікроорганізмів, з якими стикалися наші предки протягом еволюційного розвитку. Найважливішу роль в імунній відповіді на коронавірусну інфекцію відіграє TLR7, оскільки саме в ньому міститься образ РНК-вмісних вірусів. Тому однією з перспективних галузей пошуку ефективних ліків від SARSr-CoV-2 є розробка препаратів, здатних активувати TLR7.

Ще однією прикладною точкою розробки ефективних методів лікування COVID-19 є стан клітинного імунітету, зокрема NK2G-рецепторів, які блокуються в осіб із тяжким перебігом захворювання. На сьогодні це питання ґрунтовно вивчається та потребує подальших досліджень.

Водночас просто чекати на створення ефективних препаратів ми не можемо, адже маємо рятувати життя пацієнтів уже сьогодні. Крім вакцинації, єдиного поки способу уникнення зараження, необхідно використовувати засоби, які могли б створити «подушку безпеки» для імунної системи пацієнта і забезпечити адекватний супротив організму проти SARSr-CoV-2. Таким препаратом є імуномодулювальний засіб Віусід із противірусними властивостями. До складу препарату входять антиоксиданти, вітаміни, мікроелементи і гліциризинова кислота, виділена з кореня солодки. Віусід уже встиг зарекомендувати себе як дієвий профілактичний препарат для лікування SARSr-CoV-2-інфекції в країнах Південно-Східної Азії, Європи і Латинської Америки.

Щодо клітинної ланки імунітету, то єдиний засіб для його підтримки представлений аналогами гормонів тимусу, зокрема препаратом Цитовір-3. Він містить 3 активні компоненти — тимоген натрію, аскорбінову кислоту і бензадолу гідрохлорид, комплексна дія яких спрямована на забезпечення адекватної клітинної імунної відповіді. Цитовір-3 призначають дорослим і дітям від 12 років по 1 капсулі тричі на добу впродовж 4 днів. За необхідності профілактичний курс повторюють через 3-4 тижні.

Отже, очікуючи результатів пошуків і досліджень біологічних молекулярних маркерів, за допомогою яких

можна буде прогнозувати тяжкість перебігу й наслідки інфікування SARSr-CoV-2 і розробляти етіопатогенетичне лікування, треба вакцинуватися та використовувати засоби з доведеною в умовах реальної клінічної практики ефективністю.



Виступ члена Європейської академії алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), наукового директора компанії Immunotek S.L. (Іспанія), доктора медичних наук, професора Енріке Фернандеса-Кальдаса був присвячений історії, сьогоденню і перспективам АСІТ.

— У країнах із високим рівнем доходу алергічні захворювання (АЗ) — найпоширеніша хронічна патологія. У країнах із невисоким економічним рівнем АЗ менш поширені, однак їх частота стрімко зростає (ISAAC Steering Committee, 1998; ECRHS, 1996). Згідно з даними BOO3, сотні мільйонів людей у світі страждають на алергічний риніт (АР) і приблизно 235 млн — на БА. Алергічні симптоми негативно впливають на якість життя пацієнтів і супроводжуються значними економічними витратами.

Без належного і вчасно розпочатого лікування природний перебіг алергії характеризується тенденцією до погіршення симптомів, полісенсibilізацією та зв'язком між АР і розвитком БА. Адитивний ефект призводить до посилення запалення і подальшої сенсibilізації. Таким чином, унаслідок перехресної реактивності і полісенсibilізації АЗ дуже часто являють собою діагностичний і терапевтичний виклик для лікаря.

На жаль, уникнення алергену і медикаментозна терапія далеко не завжди можуть забезпечити контроль захворювання. Доброю новиною є те, що вплинути на прогресування захворювання й споживання надмірної кількості симптоматичних препаратів можна за допомогою АСІТ, яка неможлива без специфічної молекулярної діагностики. Лише АСІТ здатна вплинути на перебіг хвороби, тому має бути включена в оптимальні протоколи лікування пацієнтів в усіх країнах світу.

Уже понад століття АСІТ успішно використовують в алергології. І якщо раніше її застосовували емпірично, без чіткого розуміння механізму дії, стандартизації виробництва препаратів для АСІТ і проведення клінічних досліджень, то сьогодні науковцям вдалося досягти значного прогресу в цій галузі. Нещодавні розробки дали можливість підвищити ефективність АСІТ, зменшити кількість побічних реакцій, практично повністю мінімізувати серйозні системні реакції, зробити препарати простішими у використанні і розробити ефективніші та зручніші для пацієнтів інтенсивні і кластерні схеми лікування.

Додатковими перевагами АСІТ, не характерними для симптоматичної терапії, є (Canonica G.W. et al., 2007):

- довготривалий ефект після 3-5 років лікування;
- запобігання новій сенсibilізації;
- зниження ризику розвитку БА в пацієнтів з АР;
- позитивний фармако-економічний профіль.

Говорячи про плюси АСІТ, не можна не згадати про результати дослідження Bozek і співавторів. Метою дослідників було вивчення впливу АСІТ на розвиток алергії в популяції дітей, чії батьки лікувалися даним методом. У результаті було встановлено, що діти батьків, які отримували АСІТ, мали значно менш виражену клінічну симптоматику АЗ. Співвідношення шансів (СШ) розвитку будь-якого АЗ і БА було значно нижчим у дітей, у яких один або обидва батьки з алергією отримували АСІТ проти дітей, чії батьки АСІТ не отримували: СШ 0,73 (95% ДІ 0,59-0,86) проти 1,85 (95% ДІ 1,73-2,2) відповідно для будь-якого АЗ і СШ 0,63 (95% ДІ 0,53-0,79) проти 1,36 (95% ДІ 1,22-1,67) відповідно — для БА. Ці дані вкрай важливі для первинної профілактики алергії (Bozek et al., 2016).

Одним із дискусійних питань в алергології є абсолютні й відносні протипоказання до АСІТ, які часто кардинально відрізняються, що потребує прицільної оцінки і формулювання консенсусного заключення.

Загалом абсолютними протипоказаннями до АСІТ є (Pediatr Allergy Immunol. 2020):

- гостра форма БА;
- злоякісні новоутворення в активній формі;
- неконтрольовані системні аутоімунні розлади в активній фазі;
- вагітність на ранніх строках.

Відносними протипоказаннями є частково контрольована БА, первинний і вторинний імунodefіцит і серйозні системні реакції в анамнезі.

Порівнюючи методи АСІТ, тобто сублінгвальної (SLIT) і підшкірної (SCIT) імунотерапії, необхідно зазначити:

- клінічна ефективність SLIT і SCIT як щодо вираженості клінічних симптомів, так і щодо потреби в додатковій симптоматичній терапії є порівнянною (Di Bona D. et al., 2012);
- SLIT безпечніша за SCIT із нативними екстрактами алергенів;
- через меншу тривалість застосування SLIT певні аспекти потребують подальшого вивчення і підтвердження, зокрема оптимальне дозування, тривалість лікування, довготривала ефективність, запобігання розвитку нових алергічних проявів і механізм дії.

Нативні алергенні екстракти для SLIT Oraltek® (Оралтек) від іспанської компанії Immunotek показали свою високу ефективність і безпеку в лікуванні АЗ у дитячій і дорослій популяції пацієнтів. Головною відмінністю сублінгвальної вакцини Oraltek® від інших вакцин є відсутність фенолу як консерванта. Препарат вводять шляхом впорскування під язик. Доза препарату для одноразового введення відповідає дозі вчетверо більшій, ніж у будь-якого іншого виробника. Використання максимальної безпечної дози з першого дня лікування потенційно скорочує загальний час терапії, а отже — і підвищує прихильність до лікування.

Вакцина для SCIT Alxoid® (Алксоїд) від компанії Immunotek являє собою алергоїди (алергенні екстракти, модифіковані глютаральдегідом (полімеризованим), які адсорбуються на гелі з гідроксидом алюмінію для специфічної імунотерапії. Особливістю алергоїдів є висока імуногенність і безпечність. Ініціальна фаза лікування за допомогою Alxoid® триває щонайбільше кілька тижнів. Така схема дуже зручна і дає можливість почати терапію напередодні цвітіння і появи пилку весняних дерев.

Сьогодні АСІТ за допомогою сучасних препаратів, зокрема й Oraltek® і Alxoid®, характеризується:

- високою ефективністю в усуненні клінічних симптомів із раннім початком і стійким впливом;
- відсутністю анафілактичного потенціалу і пізньої фази побічних ефектів;
- відтворюваним низьковартісним виробництвом вакцин фармацевтичного рівня;
- можливістю застосування до різних джерел алергенів (інгалаційні, харчові, отрути комах);
- можливістю профілактичного застосування завдяки відсутності сенсibiliзуючого потенціалу;
- зручністю для пацієнта.



Темою доповіді завідувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Валентини Володимирівни Чоп'як стала харчова IgG-гіперчутливість.

— Загалом усі патологічні реакції на харчові продукти можна

розділити на 2 великі групи: імуно-опосередкована (харчова алергія) і неімуно-опосередкована (харчова непереносимість) гіперчутливість. Причиною останньої може бути недостатність або інгібування ферментів, фармакологічний вплив, прямий вплив на мастоцити шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з вивільненням прозапальних медіаторів і прямий токсичний вплив на слизову ШКТ.

Харчову гіперчутливість поділяють на: а) харчову IgE-гіперчутливість, опосередковану антитілами IgE і б) харчову IgG-гіперчутливість, зумовлену підвищеною проникністю кишечника з подальшим потраплянням харчових продуктів у кровообіг, що супроводжується виробленням специфічних харчових антитіл IgG, зниженням рівнів протизапальних цитокінів ІЛ-10 і [трансформувального фактора росту β1] TGF-β1 (Shakoор et al., 2016).

Різниця між IgE-опосередкованою харчовою алергією та IgG-опосередкованою харчовою гіперчутливістю передусім полягає в тому, що харчова IgE-алергія може бути вкрай небезпечною для життя. Клінічні і патологічні відмінності цих станів подані в таблиці.

Таблиця. Порівняльна характеристика IgE-опосередкованої харчової алергії та IgG-опосередкованої харчової гіперчутливості	
IgE	IgG
Негайний початок	Відкладений початок
Легко виявити	Важко виявити без спеціалізованих лабораторних досліджень
Поширені в дітей, рідко — у дорослих	Найпоширеніша форма реакції харчової гіперчутливості в дітей і дорослих
Постійна алергія на якийсь продукт	Звичайно зворотна
Чутливість до одного або двох продуктів	Чутливість до кількох продуктів
Зазвичай потрібно постійно уникати вживання продукту або продуктів, які спричиняють алергію	Зазвичай потрібно уникати продукту або продуктів — чинників алергії. Період уникання дає швидкий ефект
Вивільнення запальних медіаторів	Цитопенічні ефекти, гіпокомплементемія, гіперімунотоксикемія
Симптоми проявляються на шкірі, уражають дихальні шляхи і ШКТ	Симптоми можуть вражати будь-яку тканину, орган або систему

Реакції на харчові продукти, опосередковані IgG (їх також називають харчовою гіперчутливістю, непереносимістю їжі), часто проявляються через кілька днів після впливу харчових антигенів. На відміну від IgE-опосередкованих харчових реакцій IgG-опосередковані реакції спричиняють симптоми кумулятивного характеру. Антитіла IgG зв'язуються безпосередньо з їжею, потрапляючи в кров і утворюючи фіксовані комплекси на клітинах і/або циркулюючи імунні комплекси.

В одному з досліджень оцінювали поширеність специфічних антитіл IgG до харчових продуктів у пацієнтів (n=71), в яких клінічно проявлялися алергічні симптоми, але лабораторні дані, які вказували б на справжню алергію, були відсутні (Zahid Shakoор et al., 2016). Більшість (85,7%) пацієнтів мали кропив'янку.

Найчастіше виявляли харчові антитіла IgG проти горіха кола — у 80,3% пацієнтів, далі йшли дріжджі — у 78,9%, пшениця — у 77,5%, червона квасоля — у 71,8%, горох — у 63,4%, кукурудза — у 62% і ячний білок — у 62%. Проти пацієнтів-чоловіків жінки мали вищі рівні специфічних харчових антитіл IgG до часто дуже поширених харчових продуктів, особливо до пшениці (25,5 проти 74% відповідно; p<0,0001), кукурудзи (22,7 проти 77,3%; p<0,0001) і горіха кола (28,1 проти 71,9%; p<0,001). Пацієнти віком до 40 років мали вищий рівень харчових специфічних IgG до гліадину (p<0,003), яєчного білка (p<0,03) та ячменю (p<0,05), порівнюючи з пацієнтами старшого віку. Результати згаданого дослідження свідчать про можливий зв'язок харчової IgG-гіперчутливості з алергічними симптомами.

Сьогодні, завдяки появі в арсеналі лікарів діагностичного напівкількісного тесту Food Xplorer (FOX), стало можливим провести повну і ґрунтовну діагностику харчової IgG-гіперчутливості. Тест являє собою

нано-технологію, яка допомагає виявити харчові антитіла IgG (IgG субкласи 1-4) до 287 харчових антигенів із 13 груп продуктів. Панель охоплює не тільки основні продукти харчування, а й ті, що не так давно з'явилися в нашому раціоні. Також тестування охоплює перехресно-реактивні карбогідратні детермінанти.

Food Xplorer можна використовувати для маніпуляцій із сироваткою крові або плазмою. Діагностику за допомогою тесту FOX має виконувати тільки спеціально підготовлений персонал і/або медичні працівники. Перш ніж розпочати дієту за результатами Food Xplorer, необхідна обов'язкова консультація алерголога, сімейного лікаря, терапевта, дієтолога.

Варто зауважити, що якісне узгодження між FOX і іншими методами IgG-тестів доволі високе, наприклад узгодження FOX із RIDA CHIP становить 81,2% для більшості пріоритетних харчових екстрактів.

Головним показанням для проведення тесту FOX є обґрунтована підозра на IgG-залежну харчову непереносимість. Водночас у низці досліджень показано переваги у визначенні харчових антитіл IgG при запальних захворюваннях кишечника, синдромі подразненого кишечника, депресії і мігрені.

В одному подвійному сліпому перехресному дослідженні оцінювали наявність харчових антитіл IgG у здорових волонтерів і пацієнтів із хворобою Крона. Були виявлені значущі відмінності між рівнями IgG у тих і інших. На наступному етапі, з урахуванням виявлених антитіл, було заплановано дієту. Як контроль використовували фіктивну дієту, яка не базувалася на рівні IgG. Дотримання IgG-дієти супроводжувалося зменшенням частоти дефекації на 11% проти фіктивної дієти, крім того, у пацієнтів зменшився біль у животі і покращилося загальне самопочуття (Bentz S. et al., 2010).

Підвищені рівні харчових антитіл IgG у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника були виявлені і в інших дослідженнях, що свідчить на користь потенційного використання підвищених рівнів харчових антитіл IgG як маркера діагностики й лікування цих захворювань (Liu Jian et al., 2018; Hai-Yang Wang et al., 2019).

Таким чином, для належної діагностики харчової гіперчутливості і непереносимості необхідно використовувати диференційний підхід і високочутливі методи діагностики. Один із таких методів, представлений діагностичною технологією FOX, є доступним в Україні для пацієнтів і лікарів.



Питанням діагностики еозинофільного запалення дихальних шляхів присвятила свою доповідь завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, член Українського товариства фтизіатрів і пульмонологів, доктор медичних наук, професор Катерина Юрiївна Гашинова.

— Мабуть, БА є найпоширенішим захворюванням, у патогенезі і лікуванні якого грає роль еозинофільне запалення. Проте треба пам'ятати, що це стосується не всіх пацієнтів. Ще в 70-80-х роках минулого століття дослідники з'ясували, що популяція пацієнтів з астмою характеризується значною гетерогенністю (Johansson et al., 1969). Так, Khan та співавт. виділили алергічний і неалергічний підтипи БА (Khan et al., 1974). Із розвитком методів діагностики виникло поняття еозинофільної і нееозинофільної БА, яке згодом доповнилося інформацією про роль у патогенезі астми Т-хелперів 2 типу (Th2) і вроджених лімфоїдних клітин 2 типу (Frigas et al., 1986; Brown et al., 1958; Robinson et al., 1992; Bernink et al., 2014).

Довгий час ці особливості патогенезу не бралися до уваги при веденні хворих на БА, і в усіх пацієнтів застосовували стандартну ступінчасту терапію БА, яка не завжди була успішною. Нарешті в Глобальній ініціативі з бронхіальної астми (The Global Initiative for Asthma; GINA) 2020 на тлі ступінчастої терапії БА з'явилися рекомендації із застосування даних щодо гетерогенності популяції хворих на БА в рутинній лікарській практиці (GINA, 2020). Зокрема, рекомендації щодо терапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів у разі 3-го і 4-го ступеня БА, визначення фенотипу БА

Продовження на стор. 18.

Імплементація даних доказової медицини в реальну клінічну практику

Продовження. Початок на стор. 16.

в разі 5-го ступеня захворювання, а також щодо застосування АСІТ в пацієнтів із БА і АР, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу (HDM).

Сьогодні найважливішим завданням у веденні хворих на БА є своєчасне встановлення діагнозу з ідентифікацією типу запалення. Для цього, крім стандартного збору скарг, клінічного огляду і даних спірометрії, необхідно оцінити запальний процес за допомогою лабораторних і інструментальних методів. Зважаючи на те що в пацієнтів із БА мокротиння відходить вкрай погано, визначення в ньому еозинофілів практично неможливе. Оцінка рівня еозинофілів у периферичній крові хоч і нескладний і доволі недорогий метод обстеження, однак дуже неспецифічний. Визначення рівня загального IgG також не може використовуватися у хворих на БА, оскільки він у них часто нормальний, незважаючи на природу запалення. Ще одним методом виявлення запалення в разі БА є визначення рівня періостину, але це обстеження, крім того, що воно високоартісне, неможливо провести в більшості українських лабораторій. Проте вихід є. На сьогодні найбільш специфічним методом виявлення природи запалення при БА є визначення вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO), який виражено корелює з рівнем еозинофілів у дихальних шляхах (рис. 1) (Manali Mukherjee et al., 2015; Berry M.A. et al., 2005).

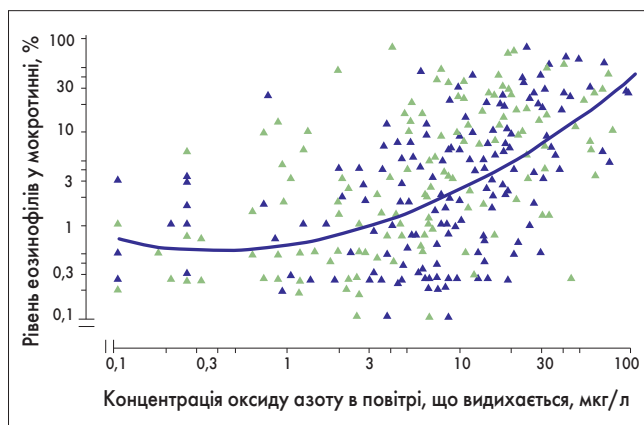


Рис. 1. FeNO та еозинофілія дихальних шляхів (Berry M.A. et al., 2005)

Крім вибору підходу до терапії пацієнтів із БА визначення FeNO під час планових оглядів дає можливість виявити загострення ще до появи клінічної симптоматики або запобігти йому (Hanania N.A. et al., 2013).

Значимість FeNO підтверджується широким впровадженням його визначення в авторитетні світові настанови з ведення пацієнтів із БА, зокрема Американського торакального співтовариства (ATS), Американської академії алергічної астми та імунології (AAAAI), Британської торакальної спілки (ATS) та GINA.

Пристрій для надійного вимірювання FeNO, який зареєстрований у 40 країнах світу та використовується в наукових дослідженнях, рандомізованих клінічних випробуваннях і рутинній клінічній практиці, доступний і в Україні під торговою назвою NIOX FeNO. Завдяки простоті, швидкості і неінвазивності цього методу визначити FeNO можна менш ніж за 2 хв, а одноразові фільтри й можливість обробки дезінфектантами дають можливість проводити це обстеження навіть в умовах пандемії COVID-19.



У своєму виступі доцент кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Вікторівна Шарикадзе зосередила увагу на сучасних аспектах ведення пацієнтів із сенсibilізацією до альтернатив.

— На сьогодні відомо понад 80 видів грибів, алергенних для людини, з яких ідентифіковано 23 алергенних білки. Головною відмінністю їх від інших алергенів є високий ризик колонізації і пошкодження дихальних шляхів

токсинами, ферментами і леткими органічними сполуками (Gravesen S. et al., 1999).

Імунологічні механізми, які лежать в основі розвитку сенсibilізації до грибкових алергенів, представлені реакціями гіперчутливості I, II, III та IV типів. Клінічно захворювання може проявлятися симптомами АР, БА, кропив'янки, atopічного дерматиту (АД) та ін.

Грибкова сенсibilізація, основним механізмом якої є молекулярна мімікрія, також призводить до аутореактивності щодо власних антигенів унаслідок наявності спільних епітопів між грибковими і людськими білками. Перехресна реактивність була продемонстрована для MnSOD (Fluckiger S., 2002; Wagner S., 2001), циклофіліну (Glaser A.G., 2006), кислотного рибосомного білка P2 (Appenzeller U., 1999) і тіоредоксину (Weichel, 2006). У дослідженні патогенезу АД 36% пацієнтів із колонізацією шкіри *Malassezia sympodialis* мали sIgE проти MnSOD людини (Schmid-Grendelmeier P. et al., 2005).

Частота алергії на цвіль становить від 6 до 24% у загальній популяції, 44% — у хворих на АД, 45% — у дитячій популяції та 80% — у дорослих пацієнтів із БА. При цьому для багатьох цвілевих грибів характерна перехресна реактивність алергенів (альдегіддегідрогенази, лужної серинпротеази, енолази та ін.) з гомологічними IgE-реактивними білками в негрибкових видів. Саме тому для підбору адекватної АСІТ алергії на альтернативу варто використовувати багатокомпонентні дослідження, зокрема кількісне дослідження ALEX², яке забезпечує тестування максимальної кількості алергенів (178 молекул + 117 екстрактів + tIgE). ALEX² охоплює більш як 99% усіх стандартних діагностичних тестів і є єдиною системою з інтегрованою здатністю блокування антитіл до CCD. Система RAVEN забезпечує зручну інтерпретацію і повний аналіз результатів ALEX² окремо для пацієнта і лікаря.

Наступним кроком після молекулярної алергодіагностики є проведення АСІТ, особливо актуальні в дітей.

Переваги раннього початку АСІТ в педіатричній популяції:

- випадки найтяжчого перебігу БА частіше виникають у ранньому дитячому віці;
- алергічний компонент астми вираженіший у дітей і підлітків;
- АСІТ у дітей знижує ризик розвитку БА і полісенсibilізації;
- у дітей із БА підвищена загроза формування хронічного обструктивного захворювання легень.

Зважаючи на меншу інвазивність, при виборі шляху АСІТ у дітей зазвичай віддають перевагу SLIT препаратом Oraltek®. Вакцина у формі спрею, на відміну від крапель, покриває велику площу слизової оболонки порожнини рота, що забезпечує більше поглинання антигенпрезентувальними клітинами, високу концентрацію алергену без розведення слиною і ефективніший контроль призначеної дози і режиму лікування.

Ефективність SLIT препаратом Oraltek® оцінювалася у власному порівняльному дослідженні за участю дітей, хворих на БА й АР, із сенсibilізацією до алергенів цвілевих грибів *Alternaria alternata*. Пацієнти були розділені на 2 групи, одна з яких отримувала симптоматичну терапію і АСІТ впродовж 36 міс, а друга — виключно симптоматичну терапію. Критерієм ефективності були результати шкірного прик-тесту і вираженість симптомів БА за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) перед і після АСІТ. У результаті було виявлено достовірне зменшення вираженості симптомів утрудненого дихання [із 54 (46;61) до 7 (6;9)] і кашлю [із 50 (39;57) до 7 (6;9)] у пацієнтів групи Oraltek® проти групи контролю, де в учасників вираженість утрудненого дихання зменшилася із 45 (41;51) до 40 (32;41), а кашлю — із 55 (47;67) до 37 (33;42).

За весь період спостереження не було зафіксовано тяжких системних реакцій, а побічні ефекти проявлялися у вигляді орального алергічного синдрому (3,4% пацієнтів) та загострення АР.

Таким чином, використання SLIT стандартизованими лікувальними екстрактами (Oraltek®) є ефективним і безпечним методом лікування дітей із сенсibilізацією до *Alternaria alternata*.



Сенсibilізація до алергенів кліщів домашнього пилу та їх клінічне значення — такою була тема виступу асистента кафедри клінічної імунології та алергології з курсом медичної генетики НМУ ім. О.О. Богомольця Сергія Дмитровича Юр'єва.

— У світі від 65 до 130 млн людей страждають на алергію до HDM. Щонайменше 50% пацієнтів із БА і 45% хворих на АР мають сенсibilізацію до HDM (Calderon M.A. et al., 2015).

Клінічно релевантні алергени HDM представлені на рисунку 2.

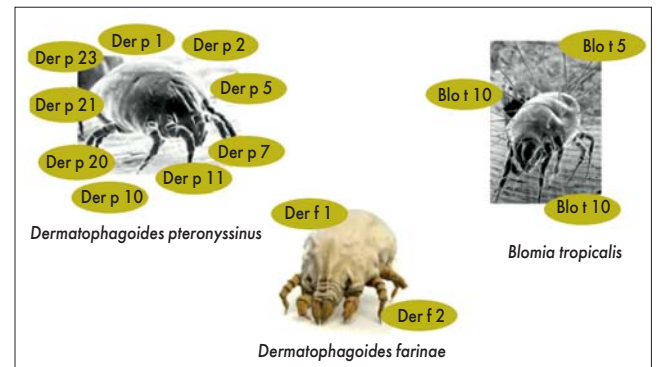


Рис. 2. Клінічно значущі алергени HDM (EAACI, 2016)

Згідно з результатами власного дослідження за участю пацієнтів з алергією (n=741), обстежених за допомогою молекулярного мультиплексного тесту ALEX², 135 (18,22%) учасників були сенсibilізовані принаймні до одного алергену HDM. У профілі сенсibilізації пацієнтів з atopією серед алергенів HDM переважали молекули Der p 2, Der f 2, Der p 1 і Der p 23.

Сенсibilізацію до Der p 1 і Der p 2 виявляють у 63-97% пацієнтів з АР і БА. Рання сенсibilізація дітей до цих алергенів пов'язана з розвитком БА, а Der p 1 є найвагомішим алергеним компонентом для ефективної АСІТ.

Der p 23 — це ще один головний клінічно значущий алерген, який міститься на поверхні фекальних частинок кліщів і до якого сенсibilізовані 74% пацієнтів з алергією до HDM. Ідентичність амінокислотної послідовності між Der p 23 і відповідного гомолога *Dermatophagoides farinae* Der f 23 становить 87%. Сенсibilізація до Der p 1 і/або Der p 23 у дітей до п'ятирічного віку є предиктором БА в шкільному віці (Becker S. et al., 2016).

Отже, з огляду на вищезазначене і результати нещодавно опублікованого дослідження EAACI, визначення сенсibilізації тільки до Der p 1 і Der p 2 недостатньо для визначення алергії до HDM. Der p 23 незамінний для діагностики і пояснює, чому всі молекулярні тест-системи, що містили Der p 23, були більш чутливі. Додаткове дослідження з Der p 10 і 20 також підвищує чутливість тестування. Крім того, Der p 5, 7, 11 і 21 потребують подальшого клінічного дослідження (Lukas Koch et al., 2020).

Тестовою системою, яка оцінює всі згадані компоненти HDM, є ALEX², параметри вимірювання якої відповідають еталонним параметрам BOO3. Крім широкого спектра алергенів методика характеризується внутрішнім і зовнішнім контролем якості, який проводиться за допомогою штрих-коду і 4 контрольних точок у кожному чіпі, що й забезпечує точність параметрів тестування. Перевірку проводять кожні 60 днів або за потреби. Аналіз зображень на чіпі зчитується за допомогою ImageXplorer і програмного комплексу Raptor (Австрія) — у ньому застосовується штучний інтелект, що нівелює вплив людського фактора. Згідно з результатами формується звіт щодо профілю сенсibilізації пацієнта. Усі ці переваги дають можливість провести належну молекулярну алергодіагностику і відібрати пацієнтів для проведення АСІТ.

Навіть короткий огляд виступів на Першій конференції з міжнародною участю «Простір доказової алергології» показує, що учасники заходу отримали можливість ознайомитися не лише з результатами новітніх досліджень в їх галузі, а також із сучасними настановами, заснованими на доказах, але й із практичними аспектами застосування отриманих знань у своїй повсякденній лікарській практиці.

Підготувала Ганна Кирпач

Роль фітопрепаратів у полегшенні кашлю з позиції доказової медицини

Безрецептурні препарати для лікування кашлю є однією з найбільш використовуваних груп лікарських засобів, проте об'єктивна користь більшості з них не є доведеною, зокрема й класичних муколітиків. Відсутні також результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ефективності рослинних лікарських препаратів (РЛП), незважаючи на тривалу історію їх застосування. Тому для узагальнення та оцінки наявних достовірних даних із використання РЛП для лікування кашлю в дорослих і дітей було проведено систематичний огляд і метааналіз, до якого увійшли 34 РКД із Кокранівської бібліотеки, баз даних Scopus, MEDLINE/PubMed і Embase.

Ключові слова: рослинні лікарські препарати, фітотерапевтичні засоби, фітопрепарати, муколітики

До РЛП з доведеною клінічною ефективністю, рекомендованих чинними європейськими протоколами, належать препарати на основі плюща, примули та чебрецю. Поряд із цими засобами до огляду увійшли роботи, в яких оцінювали використання й інших РЛП від кашлю.

34 РКД: андрографіс волотистий (n=6), ефірні олії (n=4), ехінацея (n=8), плющ/примула/чебрець (n=4), пеларгонія очиткоподібна (n=11) і бакумондот (рослинний лікарський засіб [традиційної китайської медицини] ТКМ) (n=1). Загальна кількість учасників становила 7083 особи віком від 1 року до 86 років. У більшості досліджень брали участь тільки дорослі, і лише в 6 випробувань включили дітей.

У наведених роботах переважно використовували методи суб'єктивної оцінки клінічної ефективності застосовуваних РЛП від кашлю за допомогою ведення щоденників і добової оцінки симптомів.

Ефекти окремих фітотерапевтичних засобів

Андрографіс волотистий

Було здійснено оцінку 6 досліджень: 5 із них — плацебо-контрольовані, а в 1 роботі для контролю використовували бромгексин та ехінацею. Добова доза становила від 31,5 до 200 мг, тривалість прийому — від 3 до 10 днів. Продemonстровано достовірно значуще полегшення кашлю проти плацебо, найбільш позитивні результати були отримані щодо мукоциліарного кліренсу. Побічні ефекти були незначними і не потребували будь-якого лікування. Частота й тяжкість симптомів достовірно знижувалися, проте недоліком цих досліджень була істотна гетерогенність груп включення і результатів спостережень, до того ж деякі автори не змогли докладно описати свою стратегію рандомізації.

Пеларгонія очиткоподібна

Вивченню впливу пеларгонії очиткоподібної на інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) було присвячено 11 робіт (n=2871). Чотири дослідження за участю дітей 1-18 років. Режим дозування залежав від віку учасників (від 90 мг до 7,2 г для дорослих і від 30 мг до 3,6 г для дітей). У більшості досліджень тяжкість симптомів визначали за допомогою шкали оцінки тяжкості бронхіту, що складається з 5 пунктів, до яких входить і кашель. Задоволеність препаратами і зміною якості життя на тлі терапії оцінювалися пацієнтами за допомогою візуально-аналогових шкал. У переважній більшості досліджень спостерігали полегшення кашлю, а також інших симптомів, асоційованих з ІВДШ, таких як лихоманка, біль у горлі, стомлюваність. У більшості досліджень реєстрували легкі побічні ефекти. Результати досліджень серед дорослих і дітей проаналізували окремо. І якщо в дорослих були виявлені помірні докази користі при помірній гетерогенності результатів, то в дітей сила позитивних результатів була сумнівною, а гетерогенність результатів значною.

Плющ, примула і чебрець

Було виділено 4 РКД (n=1428), в яких препарати на основі комбінації спеціальних екстрактів чебрецю і плюща та чебрецю з примулою для лікування кашлю порівнювали з плацебо. Усі розглянуті роботи являли собою подвійні сліпі РКД. І всі вони, крім 4,

були дослідженнями високої якості з низьким ризиком методологічної систематичної помилки. Дані про пацієнтів, найімовірніше, усе-реднені, що дає можливість екстраполювати отримані результати на загальну популяцію.

Більшість з учасників були дорослими, в 1 роботі брали участь діти віком від 2 років. У дослідженнях використовували добре відомі запатентовані РЛП, зокрема препарат Бронхипрет® від компанії «Біонорика СЕ» (Німеччина) в таблетованій і рідкій формах для перорального прийому. В усіх дослідженнях повідомлялося про дуже хороші результати. Один з авторів зазначив, що ці препарати не лише зменшують частоту й тяжкість кашлю в пацієнтів, а й сприяють секретолізу. Виявлені небажані явища були легкими, аналогічними таким у групі плацебо і не потребували лікування. Три дослідження були проаналізовані в кількісному відношенні і продемонстрували переконливі докази позитивного ефекту препаратів на основі плюща/примули/чебрецю з помірною гетерогенністю результатів. Проаналізовані дослідження відповідали високим стандартам якості проведення з низьким ризиком систематичної помилки.

Ефірні олії

Чотири плацебо-контрольованих дослідження (n=1231) було присвячено використанню інгаляційних препаратів на основі різних ефірних олій проти кашлю. Усі випробування, за винятком одного, показали значуще полегшення та зниження частоти кашлю в пацієнтів. Крім того, після використання ефірних олій зменшилися кількість виділень із носа, поліпшилися консистенція мокротиння та результати аускультативні, зменшилися задишка й показник загальної добової оцінки симптомів у пацієнтів. Водночас застосування ефірних олій було асоційоване з високою частотою розвитку небажаних явищ, зокрема подразнення шкіри й слизових оболонок, що обмежує застосування згаданих засобів. Також варто зазначити, що якість проведених робіт була низькою, що не дає можливості достовірно оцінити їх результати.

Ехінацея

Усього було проаналізовано 8 робіт із використанням різних лікарських форм ехінацеї для лікування кашлю, з них в 1 дослідженні брали участь і діти віком від 1 до 12 років. Доза ехінацеї помітно відрізнялася між дослідженнями — від 300 мг до 6 г на добу, а тривалість прийому становила 1-12 тиж, що ускладнювало оцінку результатів. У більшості випробувань не повідомлялося про значне зменшення кашлю в пацієнтів. В одній роботі було показано полегшення вираженості кашлю в нічний і денний час, проте воно було статистично недостовірним. Незважаючи на це, пацієнти зазначали позитивний вплив на інші симптоми ІВДШ і поліпшення загального самопочуття. Були зафіксовані легкі небажані явища, переважно з боку травного тракту, які зникали самостійно і не потребували лікування.

Бакумондот

Бакумондот — це препарат ТКМ у вигляді порошку, що містить екстракти 6 трав (офіопогон, пінеллія, ююба, солодка, коричневий рис і женьшень). Була виявлена лише 1 робота за участю 20 пацієнтів, де в групу контролю включили з хворих, які одержували

β₂-симпатоміметики. Результати дослідження показали, що обидві групи потребували додаткового прийому лікарських препаратів через виражений кашель, але вплив бакумондоту був значно сильнішим на 4-й і 5-й дні прийому. Про серйозні небажані реакції під час дослідження не повідомлялося. Наступний кількісний аналіз був недоцільним, оскільки це було єдине дослідження з невеликою кількістю учасників і були відсутні дані з рандомізації.

З клінічної точки зору, цей метааналіз демонструє зменшення тяжкості й частоти кашлю при невеликій кількості легких небажаних явищ на тлі застосування РЛП, які містять андрографіс волотистий, комбінацію чебрець — плющ і чебрець — примула, ефірні олії та пеларгонію очиткоподібну. Ступінь впливу цих засобів різний, і деякі препарати мають переваги за тих чи інших станів. Наприклад, у разі кашлю з мокротинням можна рекомендувати препарати на основі чебрецю, плюща й примули та ефірні олії, оскільки їх прийом посилює секретоліз і поліпшує здатність відкашлювати слиз, крім того, ці засоби сприяють поліпшенню сну. Але не варто забувати про ризик побічних явищ при використанні ефірних олій. Усі проаналізовані дослідження показали, що препарати на основі плюща, чебрецю і примули перевершують плацебо в полегшенні кашлю, демонструючи переконливі

докази користі препарату, що узгоджується з рекомендаціями Європейського комітету із застосування цих засобів як ефективного муколітика.

В огляді були виявлені вагомні докази ефективності препаратів на основі андрографіса волотистого і комбінації чебрець — плющ і чебрець — примула, які значуще перевершують плацебо в зниженні частоти й тяжкості кашлю в пацієнтів. Інші ж РЛП продемонстрували помірні результати.

На українському фармацевтичному ринку вже давно відомий і добре себе зарекомендував у лікуванні кашлю РЛП, який містить плющ, примулу та чебрець, — Бронхипрет® від німецької компанії «Біонорика СЕ». Він випускається в таблетованій формі (комбінація сухих екстрактів чебрецю та примули), а також вигляді сиропу для дорослих і дітей (комбінація рідких екстрактів чебрецю та плюща). Саме його було двічі внесено до клінічного протоколу лікування гострого бронхіту та кашлю в Німеччині. Крім секретолітичної дії він має також протизапальну, антибактеріальну та противірусну дію, зменшує напади кашлю, усуває запалення і полегшує відходження мокротиння. Результати проведеного огляду і метааналізу свідчать, що саме цей склад найбільш ефективний і безпечний у терапії симптомів ІВДШ як у дітей, так і в дорослих. Але необхідно продовжувати дослідження, щоб оцінити потенціал РЛП як засобів додаткової або навіть альтернативної терапії.

За матеріалами Wagner L., Cramer H., Klose P. et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. Forsch Komplementmed 2015; 22:359–368. <https://doi.org/10.1159/000442111>.

Підготувала Ірина Чумак



Кашель? Бронхит? Бронхипрет® Розчин

Знову в Україні!

синергізм*

висока концентрація**

Бронхипрет®. Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у подільних випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції. Бронхипрет® розчин: РЛ № UA/86/3/01/01 від 23.10.2018, змінений від 09.04.2020 № 824. Для розчинення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у сфері охорони здоров'я. * Wagner U. Thymian-Efeu-Kombination nutzt SynergieEffekte in Wirkung und Wissenschaft. Pharm. Unserer Zeit, 1/2009 (38), 83-85. ** концентрація фітоекстрактів, мг/мл, в порівнянні з Бронхипрет® сироп. Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

В.С. Копча, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;
А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» КМР, КП «Криворізький Центр здоров'я» КМР; **І.В. Сай**, КНП «Криворізька міська лікарня № 7» КМР

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок

Метою роботи був аналіз особливостей ураження легень у зіставленні з патогістологічними відомостями про пошкодження нирок при COVID-19 зі спробою знайти об'єктивні причини зазначеної патології.

Ураження нирок досі вважають переважно вторинним і пов'язаним із поліорганною недостатністю (ПОН), гіпоксією, ішемією, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) при тяжкому і вкрай тяжкому ступеню хвороби. Водночас встановлено, що початкові клініко-лабораторні ознаки ниркової патології (у вигляді підвищення рівня креатиніну й сечовини в крові, протеїнурії, циліндрурії, а згодом й олігурії) збігаються в часі (на 5-ту – 7-му – 10-12-ту добу хвороби) з прогресуванням ураження легень, або коронавірусної «пневмонії», що в більшості випадків патогенетично і клінічно є спочатку інтерстиційним, а згодом – альвеолярним набряком легень (як і в разі грипозного ураження легень). Характерною особливістю цієї «пневмонії» (набряку легень) і ураження нирок є їх «відстроченість» і поступове, досить повільне, але неухильне прогресування.

Здійснений аналіз дав можливість зробити висновок про те, що при COVID-19 указане ураження з вислідом у гострий тотальний нефронефроз є наслідком прямої поєданої вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронефроз, а клінічно – у вигляді гострої ниркової недостатності, що в багатьох випадках завершується смертю пацієнта.

Ключові слова: COVID-19, набряк легень, ураження нирок, патоморфологія, нефропатія, нефронефроз



В.С. Копча

Досвід коронавірусної пандемії показав, що жодна з країн світу, незалежно від рівня розвитку економіки і медицини, різних можливостей для масового проведення протиепідемічних заходів, ні самотійно, ні в кооперації не змогла забезпечити адекватний захист свого населення від COVID-19. Усі країни світової спільноти виявилися зовсім не готовими до такої пандемії і залишилися фактично беззахисними перед новою вірусною атакою.

Незважаючи на відносно невисокий рівень летальності при COVID-19 (2,2% – у світі; 2,3% – в Європі та 1,7% – в Україні), ця хвороба становить серйозну загрозу для окремих категорій населення: осіб старше 50 років, хворих на цукровий діабет (ЦД) і людей із супутніми захворюваннями легень.

Майже за рік «знайомства» з новою коронавірусною інфекцією стало відомо, що клінічна картина COVID-19 не має патогномонічних симптомів і синдромів і принципово не відрізняється від клініки звичайної гострої респіраторної вірусної інфекції.

Клінічно і патогенетично COVID-19 схожа на грип. Особливо це стосується тяжких форм, оскільки в обох випадках передусім привертає увагу розвиток так званих вірусних пневмоній.

Зважаючи на безпосереднє ураження SARS-CoV-2 альвеолоцитів, інтерстиційні ковідні пневмонії, імовірно, можуть розвинути, однак насправді це стається значно рідше, ніж діагностується. Справа в тому, що патогенетично ковідні і грипозні «пневмонії» є радше набряком легень, спочатку інтерстиційним, а потім, у разі прогресування, – альвеолярним [1-4]. Істотною відмінністю є тільки швидкість появи і темпи розвитку цього набряку. При грипі він виникає рано – на 1-шу – 3-тю добу хвороби і розвивається доволі швидко (іноді – блискавично), що вкрай ускладнює ефективну терапію. У разі COVID-19, навпаки, той набряк легень, який називають «пневмонія», зазвичай виникає пізніше – на 5-ту – 7-му, а іноді й пізніше – на 10-12-ту добу хвороби і розвивається досить повільно, з поступовим, але неухильним наростанням дихальної недостатності. Ці дані повністю підтверджуються результатами патоморфологічних досліджень [4], а також інструментальними методами у вигляді різних видів комп'ютерної томографії (КТ), яка при COVID-19 фактично стала обов'язковою і повсюдною, а скоро взагалі може перетворитися на рутинне обстеження.

Томографічний синдром у вигляді «матового скла» більшість клініцистів позиціонують як «патогномонічний». Однак насправді він таким у жодному разі не є, оскільки виявляється не лише при різноманітній легеневої патології, а й у здорових огрядних людей під час фази видиху. Крім цього зазначений синдром стає видимим лише тоді, коли томографічний «зріз» тканини легень становить <4 мм [5]. Для ураження легень при COVID-19 ця ознака ще раз підтверджує той факт, що йдеться не про «пневмонію», а саме про набряк легень. Для цього є пояснення.

Так, за наявності клінічних і лабораторних ознак дихальної недостатності (наприклад, у вигляді задишки й зниження сатурації киснем менше 95% при пульсоксиметрії) зазвичай тільки в разі відсутності змін при звичайній рентгенографії органів грудної порожнини вдаються до КТ-обстеження легень, під час якого і виявляють синдром «матового скла» у вигляді підвищеної щільності легеневої тканини. Очевидна яскрава розбіжність даних звичайної рентгенографії і КТ в того самого хворого в той самий час і з такою самою патологією! Але за фактом ніякої неузгодженості немає. Усі відмінності з'ясовні. Так, інтенсивність рентгенівського випромінювання при звичайній рентгенографії істотно вища за таку при КТ. Тому й зміни в інтерстиції легень у вигляді його підвищеної щільності будуть помітні тільки на КТ-знімках, адже під час звичайної рентгенографії проміння проходить крізь таку слабку перешкоду практично вільно. Чутливість КТ значно вища, тому саме при КТ уловлюватимуться навіть незначні зміни в тканині легень.

До формування томографічної картини у вигляді «матового скла» призводять декілька основних морфологічних змін у тканинах легень. Це накопичення рідини в інтерстиційному просторі на тлі збереження повітряності альвеол і бронхіол; часткове незначне заповнення альвеолярного апарату рідиною (ексудат, трансудат) і клітинними елементами (пошкоджені епітелії, лейкоцити або еритроцити при геморагічному набряку). Якщо альвеоли будуть повністю заповнені, а отже – безповітряні, при КТ формується томографічний синдром «консолідації». І тільки на цьому етапі зазначені зміни будуть доступні для візуалізації під час звичайної рентгенографії [5]. Тому при інтерстиційних пневмоніях, інтерстиційному набряку легень чітко видима патологія на КТ-зображенні є непомітною для звичайного рентгенографічного дослідження.

Це також можна підтвердити й клінічно. Так, при інтерстиційних пневмоніях та інтерстиційному набряку легень не чути патологічних аускультативних феноменів, необхідних для встановлення діагнозу пневмонії. Дрібнопухирцевих вологих, а часто й сухих хрипів ми не чуємо через відсутність рідкого вмісту в альвеолах. Навіть ослаблення дихання і посилення «голосового тремтіння» зазвичай не вдається визначити, оскільки процес дифузний, а згадані методи використовують порівняльний принцип над симетричними ділянками легень.

Тобто ні клінічно, ні рентгенологічно (при звичайній рентгенографії) ми не можемо виявляти інтерстиційні зміни легень. Ці методи надто грубі проти КТ, і це доводить, що при COVID-19 основною патологією легень є прогресуючий набряк, а не «ковідна пневмонія».

Підтверджується це й запропонованою нами раніше (ще в квітні 2020 р.) тактикою терапії грипозних і ковідних «пневмоній», яка забезпечувала чіткий клінічний ефект [1-4], але спочатку не лише заперечувалася, а й категорично заборонялася вітчизняною офіційною, а раніше – і світовою медициною. Йдеться про успішне застосування дексаметазону в терапії тяжких форм COVID-19, і лише в червні 2020 р., після майже півроку від початку пандемії, дексаметазон визнали як «новацію».

Саме застосування дексаметазону, який серед глюкокортикоїдних препаратів має максимальну протинабрякову дію, забезпечило яскравий клінічний ефект у лікуванні грипозних і ковідних «пневмоній». Тож це ще раз переконливо доводить той факт, що ми маємо справу не з пневмонією, а з інтерстиційним набряком легень, а отже, і підходи до його лікування мають бути по суті іншими, ніж при пневмоніях. Таке розуміння вкрай важливе, оскільки сам термін «пневмонія», а ще й із досить тяжким перебігом, а також серйозним ризиком можливої смерті, у свідомості лікаря-практика асоціюється з необхідністю проведення масивної багатокомпонентної інтенсивної й тривалої антибіотикотерапії.

Проте навіть пересічна людина знає, що антибіотики на віруси не діють. Тобто їх профілактичне призначення не лише не виправдане і безперспективне, а й таїть у собі серйозні загрози у вигляді селекції антибіотикорезистентних штамів, побічних токсичних ефектів, а також пов'язаних із ними ускладнень! Проте, незважаючи на це, у більшості випадків у терапії хворих на ковідні «пневмонії» присутня поліпрагмація з антибіотиками.

Спочатку це не спричиняло занепокоєння, особливо на перших етапах становлення лікувальної тактики і стратегії. Основною спрямованістю була розробка і аналіз терапії ковідної «пневмонії». Тому не особливо звертали увагу на пошкодження інших органів і систем (нирок, печінки та ін.), оскільки пов'язували їх не з прямою цитотоксичною дією збудника або токсичними ефектами медикаментів, а із синдромом ПОН, що часто формується внаслідок тяжкої основної первинної патології.

Але згодом клініцисти почали звертати увагу на клініко-лабораторні ознаки ураження печінки, які все частіше виникали у хворих, а також нирок і серця, що вже було складно пов'язати саме із синдромом ПОН. Із проблемою кардіопатології в разі COVID-19 розібралися досить швидко, логічно пов'язавши її безпосередньо із застосуванням похідних хлорохіну і гідроксихлорохіну, окремих макролідів і фторхінолонів, кардіотоксичність яких була вже загальновідома. Це й дало можливість доволі швидко відмовитися від застосування протималарійних препаратів – вони показали повну

відсутність ефективності при COVID-19. Проблему субклінічного ураження печінки у вигляді підвищення активності сироваткових трансаміназ також пов'язали з медикаментозною гепатотоксичністю. І це припущення виявилось правильним, оскільки підвищення активності трансаміназ було транзиторним і поступово зникало після відміни медикаментів.

А от пошкодження нирок при COVID-19 досі вважають переважно вторинними і пов'язаними з ПОН, гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі тяжкого та вкрай тяжкого ступеня хвороби. Але усе ж привертає увагу те, що ураження нирок зазначається і прогресує паралельно з коронавірусною «пневмонією» і виникає також на тлі масивного застосування медикаментів, що є достатньо нефротоксичними. Варто зазначити, що пошкодження нирок у хворих на COVID-19 переважно спостерігають при супутньому ЦД, тобто при вже наявній діабетичній нефропатії, а отже, нирки в цієї категорії хворих значно чутливіші до нефротоксичних чинників.

Було встановлено, що перші клініко-лабораторні симптоми ниркової патології спостерігали у хворих на COVID-19 на 5-ту – 7-му – 10-12-ту добу хвороби. Симптоми проявлялися у вигляді підвищення сироваткового рівня креатиніну і сечовини, незначної протеїнурії, циліндрурії (у вигляді зернистих циліндрів). Пізніше, на тлі прогресування хвороби і наростання рівня креатиніну й сечовини, у хворих спостерігалася олігурія, а потім вже й анурія. Причому нефропатія виникала практично паралельно з ковідною «пневмонією» і також разом із нею неухильно прогресувала.

Етіологія ураження нирок у хворих на COVID-19 досі остаточно не з'ясована, але все ж, незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів-практиків пов'язують її із синдромом ПОН, ішемією і ДВЗ-синдромом. Прямою ж цитотоксичною дією збудника COVID-19 або токсичною дією ліків на нефроцити ураження нирок практично ніхто не пояснює, хіба що на рівні гіпотези або віддаленого припущення.

Також у доступному інформаційному просторі немає достатніх і об'єктивних даних про патоморфологічну гістологічну картину пошкодження нирок при коронавірусній інфекції [6-8].

Тому наступною метою роботи була спроба знайти об'єктивні причини ниркової патології при COVID-19.

Під час огляду макроскопічно нирки червонувато-коричневого насиченого кольору (повнокровні). Їх розміри не збільшені, відповідають статі й віку померлих і в середньому становлять: довжина – 10-12 см, ширина – приблизно 5 см; товщина – приблизно 3,5 см. Поверхня нирок вкрита кратероподібними заглибленнями, дно яких вистлане кров'янистими масами. Ці утворення не пов'язані з нефросклерозом. Їхня глибина становить від 2 до 5 мм, діаметр коливається від 3 до 6 мм. Фіброзна капсула знімається легко. Підкапсульної кровотечі немає. На розрізі межі шарів (кіркового й мозкового) нечіткі, глибина кратероподібних утворень визначається на рівні кіркового шару, не виходячи за нього. На розрізі ці утворення зовні нагадують «інфаркти» кіркового шару, але гістологічно інфаркти не виявляються. Лоханки й чашечки – без макроскопічних особливостей і змін.

Патогістологічна картина ураження нирок при більшості патологічних процесів характеризується однотипністю й універсальністю, а саме – пошкодженням тубулярного апарату нирок, що проявляється різною мірою і різними видами дистрофії (білковою, жировою, вакуольною), часто некрозом епітелію ниркових каналців кіркової частини нефрону. Найчастіше всі зміни зазначають саме в проксимальних каналцях, як у звивистій, так і прямій їх частині (рис. 1, 2). Така картина фактично не залежить від етіології пошкодження (крім травматичної) і рівною мірою спостерігається в разі: прямого токсичного, імунного, у тому числі автоімунного, а також токсико-алергічного ураження нирок; циркуляторного (ішемічного) пошкодження, зокрема при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС); так званого синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ); ДВЗ; синдрому ПОН, а також прямого вірусного ураження ниркових клітин [7-10].

За наявності всіх зазначених етіологічних чинників клубочковий апарат нирок практично не страждає.

Імовірно така універсальність гістологічної картини зумовлена вищою чутливістю каналцевого епітелію до дії прямих і опосередкованих пошкоджувальних чинників, а також з істотною відмінністю системи кровопостачання клубочкового й тубулярного апарату нирок. Так, у васкуляризації одного ниркового тільця (клубочка) бере участь понад 50 капілярів, а капілярна сітка каналців уже за фактом вторинна, оскільки утворюється і живиться з виносної артеріоли клубочка, причому практично в усіх відділах ниркового каналця. Таким чином, тубулярний апарат, якщо порівняти з клубочковим, має менший ступінь гемодинамічного і метаболічного забезпечення. Необхідно вказати, що візуальні макроскопічні зміни (ультраструктурні зміни клітин при світловій мікроскопії недоступні) каналцевого апарату переважно спостерігаються в кіркових відділах тубулярного апарату (проксимальні й дистальні звивисті каналці) і рідко – у прямих відділах і тонкій частині каналцевого апарату.

На мікрознімках чітко видно венозне повнокрів'я, незначні зміни епітелію каналців, вогнищево – епітелій каналців у стані білкової, жирової або вакуольної дистрофії. Просвіти каналців нерівномірно розширені, містять де-не-де зернисті циліндри. Клітини епітелію без'ядерні, із крихтеподібними або зернистими грудочками. Характерним ураженням нирок при COVID-19 є виражене пошкодження не лише каналцевого апарату ниркового нефрону (найчастіше проксимального відділу каналців і звивистих каналців), а й клубочкового апарату нирки, незважаючи на високий рівень його васкуляризації. Патогістологічні зміни в кірковій речовині нирки при COVID-19 проявляються у вигляді венозного повнокров'я, помірного збільшення розмірів ниркових тілець (ниркових клубочків), суттєвим розширенням і деформацією порожнини під зовнішньою капсулою ниркових клубочків з наявністю в цих порожнинах тканинного детриту у вигляді деградуючих клітин епітелію клубочка (подоцитів, можливо мезангію і ендотелію капілярів), а також конденсацією і зморщенням судинного капілярного апарату ниркового клубочка.

Характерною патогістологічною ознакою при COVID-19 є виражене ураження проксимальних звивистих каналців у кірковій речовині з накопиченням в їх просвіті зернистих циліндрів (деградуючий епітелій каналців) і практично відсутність зернистих циліндрів у прямій частині каналців (у тому числі й у петлях Генле) в мозковій речовині нирок.

Таким чином, сумарно патогістологічно картину ураження нирок при COVID-19 можна розглядати як тотальний нефронефроз.

Ті нечисленні дослідження, проведені раніше у хворих на COVID-19, практично збіглися з результатами нашої роботи. Так, при світловій мікроскопії була виявлена картина гострого каналцевого пошкодження у вигляді зникнення щіткової облямівки, вакуолярної дистрофії і некрозів епітелію каналців з оголенням

базальної мембрани, розширенням просвіту каналців і накопиченням в них деградуючого епітелію у вигляді зернистих циліндрів. Також спостерігалася дифузна агрегація еритроцитів у перитубулярних і клубочкових капілярах, іноді мікротромби в судинній сітці клубочків були без деструкції еритроцитів, без тромбоцитів і без фібринових тромбів. Особливістю агрегації еритроцитів у мікроциркуляторному руслі ниркових капілярів було те, що така агрегація не містила тромбоцитів, фрагментів еритроцитів, фібринових тромбів або фібриноїдного некрозу. Також зазначені зміни в клубочках нефронів у вигляді сегментарного пошкодження ендотелію (пінна дегенерація) і епітелію (вакуолізація) [7, 8].

Наведена картина ілюструє саме гострий тотальний нефронефроз – на відміну від гострого тубулярного нефронефрозу, що буває найчастіше. Але, незважаючи на цю відмінну особливість, все ж залишаються нез'ясованими причини не лише такого особливого ураження нирок, а й взагалі етіологія цього пошкодження при COVID-19.

Усі можливі причини ураження нирок були зазначені раніше. І в разі інфекції COVID-19 усі вони можливі. Адже при цій хворобі має місце і ГРДС, і ДВЗ-синдром, й ішемія при масивному мікротромбоутворенні, і гіперактивність імунної системи, і виражена гіпоксія. Не виключено також прямий або опосередкований токсичний вплив на нирки медикаментів, але прямих доказів цьому немає.

Проте варто звернути увагу, що в гістологічній картині при згаданих видах патології практично не спостерігається пошкодження клубочкового апарату, і це можна вважати відмінною особливістю ураження нирок при COVID-19. Але це не дає нам відповіді на питання про причину такого ураження.

Єдиним логічним припущенням етіології такого особливого ураження може бути пряме вірусне пошкодження епітелію нефронів або поєднаний вплив зазначених факторів.

Відомо, що в разі прямої дії на клітини нирки поліомавірусів, герпесвірусів, аденовірусів та ін. можна спостерігати таку морфологічну картину – гострий тубулярний, тубуло-інтерстиційний нефрит із переважним ураженням збиральних трубочок, дистальних відділів і тонкої частини (петлі Генле) каналцевого апарату нирки [11]. Реплікація вірусів в епітелії ниркових каналців спричинює лізис клітин і оголення базальних мембран, що призводить до гострого каналцевого некрозу. Клубочковий апарат практично не страждає, і його зміни зазвичай обмежуються пошкодженням парієтальних епітеліоцитів зовнішньої капсули клубочка. За даними літератури, реплікація вірусу в подоцитах (епітелії вісцерального відділу клубочка) украй рідкісна. Також винятково рідко зазначається вірусна реплікація, а отже, і пряма цитопатична дія в ендотелії ниркових судин, передусім капілярів [11-13].

Продовження на стор. 22.

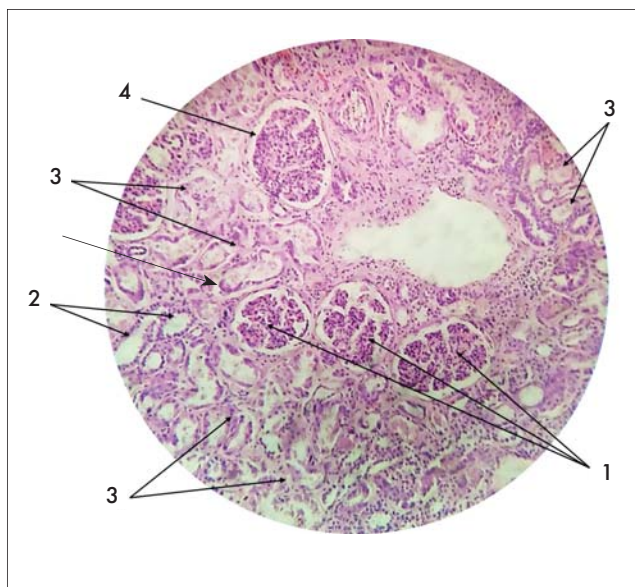


Рис. 1. Кіркова речовина нирки (світлова мікроскопія, збільшення 40×10):

1 – капілярна сітка клубочка нефрону; 2 – звивисті дистальні ниркові каналці; 3 – виражені дистрофічні й некробіотичні зміни епітелію звивистих проксимальних ниркових каналців; 4 – зовнішня капсула нефрону; 5 – вісцеральна капсула нефрону; 6 – епітелій ниркового каналця

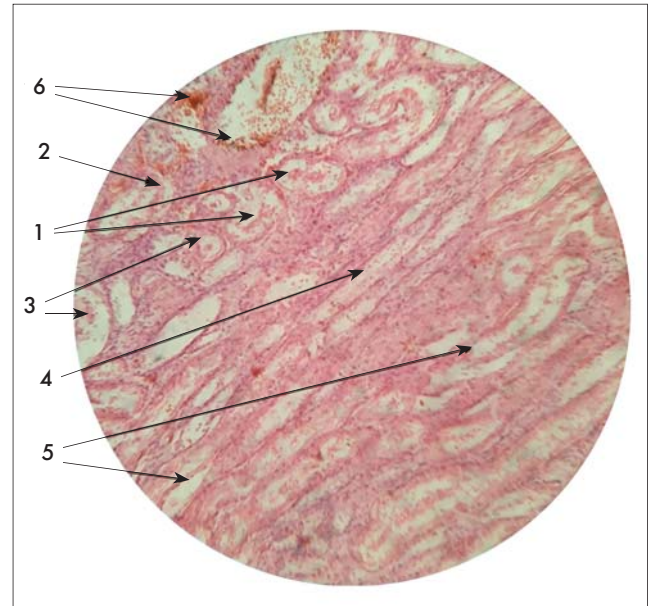


Рис. 2. Мозкова і кіркова речовина нирки (світлова мікроскопія, збільшення 40×10):

1 – проксимальні відділи звивистих ниркових каналців; 2 – некрози й дистрофія епітелію ниркового каналця; 3 – зернисті циліндри в порожнині каналця; 4 – тонкі частини каналців нефронів; 5 – збірні трубочки; 6 – крововиливи

В.С. Копча, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **А.М. Бондаренко**, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» КМР, КП «Криворізький Центр здоров'я» КМР; **І.В. Сай**, КНП «Криворізька міська лікарня № 7» КМР

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок

Продовження. Початок на стор. 20.

Ці гістологічні зміни нирок пов'язані з прямою цитопатичною дією поліомавірусів, герпесвірусів та аденовірусів, але в доступному інформаційному просторі поки що немає даних робіт, які б продемонстрували і довели пряму дію SARS-CoV-2 на епітелій нефронів. Дійсно, є достатньо досліджень, у ході яких було встановлено, що при COVID-19 має місце ураження нирок, але пов'язують його не лише з можливою прямою цитопатичною дією збудника на нефроцити, а з цілою низкою інших можливих причин, про які вже згадувалося, — гіпоксією, ішемією, ССЗВ, ГРДС, ДВЗ-синдромом, синдромом ПОН, імунним, автоімунним, токсико-алергічним і прямим токсичним медикаментозним пошкодженням нирок [8, 14, 15].

Усі ці фактори мають місце при COVID-19 і цілком можуть бути причиною пошкодження нирок, але не варто забувати, що клітинний мембранний рецептор до SARS-CoV-2 у вигляді ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2) також є на епітелії нефронів (більше — в епітелії проксимальних каналців, менше — на подоцитах, і практично немає його на нирковому ендотелії). А тому, з огляду на тропність вірусу до рецепторів АПФ-2 і використання його збудником для прикріплення до клітини та інвазії, дуже висока ймовірність реплікації SARS-CoV-2 в епітелії нефронів (як у клубочках, так і в тубулярному апараті) [8, 14, 15].

Прямим доказом цього може бути поєднане ураження епітелію клубочків і епітелію каналців у вигляді тотального нефронекрозу, чого практично не буває при інших причинах гострого пошкодження нирок. Непрямим, але вагомим доказом цьому може бути той факт, що початкові клініко-лабораторні ознаки ниркової патології (у вигляді підвищення рівня креатиніну й сечовини у крові, протеїнурії, циліндрурії, а згодом й олігурії) збігаються в часі (на 5-ту — 7-му — 10-12-ту добу хвороби) і з прогресуванням ураження легень або коронавірусної «пневмонії». Характерною особливістю цієї «пневмонії» (набряку легень) і ураження нирок є їх «відстроченість» і поступове, досить повільне, але неухильне прогресування.

Клінічною особливістю ураження нирок при COVID-19 є те, що зазвичай воно розвивається у хворих на ЦД, нерідко не лише компенсований, але й прихований, виявлений вже за непрямими ознаками під час патоморфологічного дослідження (переважно це характерна для ЦД ангіопатія).

Наведені аргументи на користь реплікації SARS-CoV-2 у нефроцитах та їх прямого пошкодження хоч і значущі, але все ж залишаються лише припущенням. Остаточним підтвердженням може бути тільки детекція вірусу або його компонентів в епітелії нефронів за допомогою імунофлюоресцентного аналізу (ІФА). Але для цього на сьогодні ще немає необхідних антитільних діагностиків (моноклональних антитіл до протеїнів COVID-19, мічених флюорохромом), а електронна мікроскопія досі малодоступна і технічно є доволі складним методом дослідження, навіть на етапі приготування препаратів для цієї мікроскопії. Тому доказ тропності до тканини нирок і прямої цитопатичної дії SARS-CoV-2 на нефроцити залишається перспективним дослідженням.

Попри це, вже з'явилися роботи, в яких показано, що при електронній і імунофлюоресцентній мікроскопії тканин нирок померлих від COVID-19 в епітелії клубочків (подоцитах) зареєстрована реплікація вірусу, який морфологічно і генетично дуже схожий із SARS-CoV-2. Проте й це ще не є остаточним доказом [6-8].

Тепер необхідно звернутися до аналізу інших можливих причин ураження нирок при COVID-19. Ураховуючи наявність доведеного гіперімунного компонента в патогенезі цієї хвороби, що потребує застосування імунодепресивної терапії (за образним виразом «вбиває не вірус, а імунна гіперактивність»), логічно було б припустити й імунний або автоімунний механізм ураження. Для цього припущення й насправді є всі підстави. Але в гістологічній картині пошкодженої ниркової тканини відсутня обов'язкова для таких патомеханізмів [9, 10] лімфоцитарна і макрофагальна інфільтрація тканин. Можливо, ці патомеханізми і мають місце при COVID-19, але їх ступінь і тропізм до тканин нирок, найімовірніше, дуже незначні.

Залишається ще один важливий і дуже перспективний кандидат на роль чинника прямого негативного токсичного впливу на нирки — це пряме медикаментозне пошкодження нефроцитів.

Загальновідомо, що багато ліків мають різний ступінь нефротоксичності. Використовувані в експериментальній практиці моделі гострої ниркової недостатності передбачають введення тварині саме нефротоксичних фармакологічних препаратів. Клініцисти найчастіше стикаються з нефротоксичною дією антибіотиків, зокрема аміноглікозидів, окремих представників фторхінолонів, більшості протигрибкових препаратів для системного застосування та ін. [16].

Аналіз практики лікування хворих на коронавірусні «пневмонії» підтверджує, що і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі має місце серйозна поліпрагмазія, передусім необґрунтоване призначення хворому одночасно декількох антибіотиків, токсичні ефекти яких можуть не просто підсумовуватися, а при взаємодії з іншими засобами нерідко проявляти парадоксальні реакції.

Найчастіше застосовують цефалоспорины, фторхінолони і макроліди, нерідко в максимально дозволених дозах, з огляду на «тяжкість» стану пацієнта і «серйозність» прогнозу при COVID-19. І цефалоспорины, і фторхінолони мають дозозалежну нефротоксичність, а окремі представники цих груп разом із макролідами — і гепатотоксичність. Тому нерідко в пацієнтів із COVID-19, які отримують таку масивну терапію, без видимих клінічних проявів ураження нирок і печінки спостерігається помірне або навіть значуще підвищення активності печінкових трансаміназ, а також рівня креатиніну і сечовини, але спочатку без суттєвого зниження кліренсу креатиніну. Та при прогресуванні пошкодження тканин нирок у таких хворих з'являються клінічні ознаки гострої ниркової недостатності у вигляді олігурії, а згодом — й анурії. Нерідко, як було зазначено раніше, ознаки значущої ниркової недостатності з'являються вже при вираженому прогресуванні коронавірусної «пневмонії» (інтерстиційного, а потім й альвеолярного набряку легень).

Гістологічна картина гострого медикаментозного пошкодження нирок (наприклад, при токсичній дії аміноглікозидів і цефалоспоринов) фактично не відрізняється від описаної раніше універсальної і зводиться до гострої дистрофії і/або некрозу епітелію каналців нефронів чи каналцевого некрозу [16, 17]. Найчастішим патомеханізмом при гострому медикаментозному тубулонекрозі є фактично пряма взаємодія фармакологічного препарату з епітелієм проксимальних каналців, накопичення засобу в епітелії цього відділу каналців і нерідко зв'язування з окремими органелами клітини, що порушує її метаболізм, життєдіяльність (різний ступінь дистрофії) і врешті-решт призводить до загибелі [16]. Наприклад, гентаміцин, зв'язуючися з рибосомами, порушує клітинний синтез білка, знижує активність фосфоліпази, зменшує продукцію фосфоліпідів і блокує мітохондріальне дихання в клітині. Цефалоспорины також

пошкоджують саме епітелій проксимальних каналців нирок. У цих клітинах зникають ворсинки, цитоплазматичні везикули в цитоплазмі й мітохондрії. Дійсно, різні фармпрепарати мають різний молекулярний механізм нефротоксичності, але патоморфологічно і клінічно вони проявляються ідентично [18].

Аналізуючи наведений матеріал, можна з упевністю стверджувати, що тотальний нефронекроз з ураженням і клубочкового, і тубулярного апарату нефронів має комплексну етіологію, тобто є поєднаною патологією, що пов'язана як з прямою цитопатичною дією SARS-CoV-2 при його реплікації в нирковому епітелії, так і з прямою цитотоксичною дією на нефроцити фармпрепаратів (найчастіше антибіотиків). Це повністю узгоджується з тим, що нирковий епітелій має мембранні рецептори (у вигляді АПФ-2) до капсидних структур SARS-CoV-2, а тому дуже висока вірогідність реплікації збудника в нирковому епітелії, а також із тим, що відмінною особливістю патоморфологічної картини нирок при COVID-19 є пошкодження не лише тубулярного, а й клубочкового апарату нефронів. Гострий же тубулонекроз при COVID-19 повністю повторює картину медикаментозного пошкодження нирок на тлі використання нефротоксичних препаратів.

Також це узгоджується з тим, що нефротоксичність фармпрепаратів значніша у хворих на ЦД [19], а саме вони і є основною групою ризику стосовно ураження нирок при COVID-19.

Отже, можна зробити такий висновок: при COVID-19 ураження нирок із вислідом у гострий тотальний нефронекроз є наслідком прямої поєднаної вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронекроз, а клінічно — у вигляді гострої ниркової недостатності, що в багатьох випадках завершується летально.

Але остаточною відповідь про коронавірусну етіологію пошкодження нирок і саме про пряму вірусну цитотоксичність SARS-CoV-2 зможуть дати тільки вірусологічні й імунологічні дослідження тканин пошкоджених нирок, які ще тільки проводитимуться.

Література

- Бондаренко А.М. Грип А/Н1N1 — реалії та особливості / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 4. — С. 96-102.
- Патент 63098. Україна, МПК А61К 31/573 (2006.01). Спосіб лікування грипового геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. — № у 2011 02908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.
- Копча В.С. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здравоохранение Белоруссии. — 2011. — № 2. — С. 44-49.
- Бондаренко А.М. Роздуми стосовно лікувальної та профілактичної перспективності різних засобів при COVID-19 / А.М. Бондаренко, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. — 2020. — № 2. — С. 56-64.
- Карнаушкіна М.А. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз / М.А. Карнаушкіна, А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк // Архив внутренней медицины. — 2018. — № 3. — С. 165-175.
- Abbate M. COVID-19 Attacks the Kidney: Ultrastructural Evidence for the Presence of Virus in the Glomerular Epithelium / M. Abbate, D. Rottolia, A. Gianattib // Nephron. — 2020. — № 144. — P. 341-342.
- Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / Xiu-wu Pan, Da Xu, Hao Zhang [et al.] // Intensive Care Med. — 2020. — № 46. — P. 1114-1116.
- Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / Hua Su, Ming Yang, Cheng Wan [et al.] // Kidney International. — 2020. — № 98. — P. 219-227.
- Патологическая анатомия: учебник. В 2 томах (3 книгах) / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. — М.: Медицина, 2005. — Т.1. — 304 с., Т. 2, Ч.1. — 512 с., Т. 2, Ч. 1. — 504 с.
- Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов; под ред. В.С. Паукова; 6-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.
- Соловьева С.Е. Морфологическая диагностика вирусного поражения почечного трансплантата / С.Е. Соловьева, Е.М. Пальцева, М.М. Морозова // Архив патологии. — 2016. — № 3. — С. 57-63.
- Heptinstall's pathology of the kidney / J.C. Jennette, J.L. Olson, F.G. Silva, V.D. D'Agati eds. 7th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014. — P. 1422-1438, 1456-1460.
- Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology / C.B. Drachenberg, C.O. Beskow, C.B. Cangro [et al.] // Hum. Pathol. — 1999. — Vol. 30, № 8. — P. 970-977. doi:10.1016/S0046-8177(99)90252-611.
- Mizui S. ACE and ACE2 in kidney disease / S. Mizui, Y. Ohashi // World J. Nephrol. — 2015. — № 4. — P. 74-82.
- Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats / Sang Ho Lee, Yu Ho Lee, Su Woong Jung [et al.] // Am. J. Physiol Renal Physiol. — 2019. — № 317. — P. 670-682.
- Экспериментальные модели острого почечного повреждения / К.С. Комиссаров, В.С. Пилотович, М.Ю. Юркевич [и др.] // Нефрология и диализ. — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 287-204.
- Gentamicin-associated acute kidney injury / N.M. Selby, S. Shaw, N. Woodier [et al.] // Q. J. Med. — 2009. — Vol. 102, № 12. — P. 873-880.
- Лекарственная токсикология. Под ред. С.М. Дрогозов, В.Д. Лукьянчука, Б.С. Шеймана: Харьков, 2014. — 526 с.
- Jaipaul N. Острый канальцевый некроз (ОКН) / N. Jaipaul // Справочник MSD. Профессиональная версия. — Loma Linda University School of Medicine. — 2019. Access mode: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный>.

Розчин повідон-йоду для полоскання порожнини рота ефективний проти SARS-CoV-2? Перші тести *in vivo*

Виявлення SARS-CoV-2 у слині пацієнтів, хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), зробило цю біологічну рідину значущою з точки зору діагностики і передачі інфекції. Як результат, з огляду на ризик потенційної передачі вірусу через краплі та аерозолі, стоматологічні клініки стали вважатися небезпечним середовищем для медичного персоналу і пацієнтів. Для запобігання перехресному зараженню під час проведення стоматологічних процедур було запропоновано проводити попередню обробку (полоскання) ротової порожнини розчинами, що містять окисники, зокрема 1% перекис водню і 0,2% повідон-йод. Цей протокол, із невеликими змінами, був прийнятий однією з провідних професійних асоціацій світу – Американською стоматологічною асоціацією (ADA, 2020). Згодом перед лікарями постало питання – якщо антисептичний розчин для полоскання ротової порожнини продемонстрував віруліцидну активність, навіщо обмежувати його застосування умовами стоматологічної клініки, чому б не розпочати рутинне використання цього антисептика для запобігання передачі коронавірусу в популяції?

Ключові слова: SARS-CoV-2, COVID-19, стоматологічні процедури, полоскання ротової порожнини, розчин повідон-йоду

У рамках цього дослідження було проаналізовано вплив обробки ротової порожнини розчином повідон-йоду на вірусне навантаження SARS-CoV-2 у слині 4 пацієнтів із COVID-19.

Пацієнт 1: 74-річний чоловік, був госпіталізований до лікарні з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2. В анамнезі – В-клітинна неходжкінська лімфома. Перебував у відділенні інтенсивної терапії, де йому була виконана ендотрахеальна інтубація. Нині пацієнт не потребує додаткової оксигенації і проходить курс лікування ритуксимабом. Під час проведення серійних обстежень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) назофарингеального ексудату результат був позитивним.

Пацієнт 2: 73-річний чоловік, який проживав у будинку для літніх людей, був госпіталізований до стаціонару з діагнозом вторинного урологічного сепсису, спричиненого *Escherichia coli*. В анамнезі – цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом і імплантований двокамерний кардіостимулятор. Пацієнт не мав симптомів, характерних для COVID-19; під час обстеження методом ПЛР з назофарингеального секрету виявлено SARS-CoV-2, позитивний результат зберігався впродовж 41 дня.

Пацієнт 3: 43-річна жінка, була госпіталізована зі скаргами на головний біль, лихоманку, кашель, втомлюваність при ходьбі, втрату смаку й нюху. В анамнезі тяжких супутніх захворювань немає. Перший позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2 отримано 37 днів тому. З огляду на те що в пацієнтки під час серійних обстежень назофарингеального ексудату методом ПЛР зберігався позитивний результат, вона продовжувала перебувати на соціальній ізоляції вдома.

Пацієнт 4: 54-річна жінка, яка працювала в будинку для літніх людей, звернулася

по медичну допомогу зі скаргами на сухий кашель і лихоманку. В анамнезі – шпінцірна меланома, артеріальна гіпертензія, фібрилярна мерителія. Уперше позитивний результат ПЛР SARS-CoV-2 було виявлено 37 днів тому, і відтоді він залишався позитивним.

В усіх пацієнтів були відібрані мазки з носоглотки і зразки слини. Відбір матеріалу для дослідження здійснювали зранку. Потім пацієнт полоскав ротоглотку 15 мл 1% повідон-йоду впродовж хвилини. Наступні зразки слини відбирали через 5 хв, 1; 2 і 3 год після полоскання.

Виявлення SARS-CoV-2 проводили за допомогою одноетапної мультиплексної зі зворотною транскрипцією ПЛР у реальному часі, що дає можливість одночасно виявляти 3 гени-мішені SARS-CoV-2 в одній пробірці (Allplex™ 2019-nCoV Assay). Аналіз було розроблено для виявлення генів RdRP (РНК-залежна РНК-полімераза) і N (нуклеокапсид), які є специфічними для SARS-CoV-2, та гена, що кодує протеїн Е вірусної оболонки, притаманного для всіх сарбековірусів, до яких належить SARS-CoV-2. Для ПЛР з використанням зворотної транскрипції застосовували систему CFX96™ виробництва Bio-Rad Laboratories. Результати були проаналізовані за допомогою спеціального програмного забезпечення Seegene Viewer 2019-nCoV. Встановлення кривої лінійної регресії та визначення концентрації вірусу в копіях/мл (обернено пропорційна до порогового числа циклів)¹ здійснювали за допомогою стандартного контролю якості EDX SARS-CoV-2 (Bio-Rad Laboratories), що містить синтетичні транскрипти РНК 5 генетичних мішеней SARS-CoV-2 (гени E, N, ORF1ab, RdRp і S) у відомій концентрації.

Дослідження було схвалено Інституційною ревізійною комісією Університетської лікарні Biro (the Institutional Review Board of the University Hospital of Vigo, CHUVI, Іспанія).

Наявність SARS-CoV-2 була підтверджена у вихідних зразках слини всіх пацієнтів; проте ПЛР з ексудатом із носоглотки була негативною в пацієнтів 3 і 4. У 2 із 4 учасників (пацієнти 3 і 4) після полоскання розчином повідон-йоду вірусне навантаження значно зменшилось і залишалось низьким щонайменше впродовж 3 годин. Невизначеним вірусним навантаженням вирішено вважати кількість вірусу 100 копій/мл і нижче.

Коронавіруси – це група одноланцюгових РНК-вірусів, які належать до порядку *Nidovirales* і поділяються на 4 роди (α , β , γ , δ). Філогенетичний аналіз SARS-CoV-2 показав, що він належить до роду β -CoV, так само як і коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) і близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV). Дослідження *in vitro* показали, що повідон-йод, після короткого періоду експозиції, виявляє виражену віруліцидну активність щодо SARS-CoV і MERS. Усі коронавіруси роду β -CoV мають подібну структуру, яка характеризується наявністю ліпідної оболонки, що є мішенню для руйнівного впливу таких речовин, як повідон-йод. Тому очікується, що SARS-CoV-2 також буде інактивовуватись розчином повідон-йоду.

Придатність до застосування такого класичного протимікробного препарату, як повідон-йод, може бути встановлена дослідженнями, які визначають його ідеальну концентрацію і підтверджують клінічну ефективність. Обмежена кількість учасників заданого дослідження не дає можливості достовірно оцінити такі фактори, як вірусне навантаження та імунна відповідь організму.

Однак навіть ці попередні результати *in vivo* свідчать про те, що обробка порожнини рота розчином повідон-йоду може зменшити кількість вірусу SARS-CoV-2 у слині пацієнтів із високим вірусним навантаженням. Тому рутинне застосування повідон-йоду показано пацієнтам із симптомами інфікування SARS-CoV-2,

особливо впродовж першого тижня після появи симптомів, тобто тоді, коли вірусне навантаження в слині є найвищим.

Пацієнти без симптомів зазвичай мають низьке вірусне навантаження, але ті, у кого симптоми захворювання все ж таки розвиваються, мають значно більшу кількість вірусу, навіть під час безсимптомного періоду; відповідно, застосування повідон-йоду в загальній популяції можна розглядати як додатковий запобіжний захід, коли передбачається ризик утворення аерозолів.

Випадковою знахідкою в цьому дослідженні стало виявлення вірусної РНК у зразках слини двох пацієнтів із негативною ПЛР носоглоткового секрету. Невідомо, чи виділяють ці пацієнти живі віруси або віріони, покриті антитілами організму хазяїна, що робить їх неінфекційними. У будь-якому разі інші дослідники спостерігали подібні результати, пропонуючи виписувати пацієнтів, які одужали, лише після отримання двох негативних зразків ПЛР з ротоглотки та одного – зі слини. Якщо повторна ПЛР зі слини не виконувалась, пацієнтам рекомендували після виписки зі стаціонару залишатися в соціальній ізоляції щонайменше впродовж 14 днів.

Наостанок можна сказати, що полоскання розчином повідон-йоду є простим, доступним і практично нешкідливим втручанням для пацієнта, обнадійливі результати цього дослідження дають підстави для проведення клінічного випробування з підтвердження ефективності такого розчину.

За матеріалами Lucia Martsnez Lamas et al. Is povidone iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests, Oral Dis. 2020;00:1-4.

Реферативний огляд підготувала Катерина Рихальська

Повну версію статті див. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.13526>

¹Результати ПЛР відображаються у вигляді «порогового циклу». Ця величина показує кількість циклів реакції до появи флуоресцентного світіння. Що нижче порядкове число циклу, то вища кількість копій ДНК-мішеней у досліджуваному зразку (число копій вірусу) – Прим. редакції.

Бетадин®
ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняйтесь немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. 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. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Деягирівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

Склад: діюча речовина: bedaquiline fumarate; 1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.

Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів, якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. Безпечність та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком до 18 років ще не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази I та фази IIa. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних заходах.

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



Короткий курс лікування мультирезистентного туберкульозу: дослідження STREAM 1-й етап

Зростаючий тягар мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ), що визначається як ТБ із резистентністю до ізоніазиду та рифампіцину, загрожує державним програмам боротьби з ТБ. За різними оцінками, у 2014 р. майже 480 тис осіб в усьому світі захворіли на МР ТБ. Однак лише 26% (123 тис) дізналися про свій діагноз і приблизно 23% (111 тис) розпочали лікування. МР ТБ украй важко лікується: більш як у 50% випадків лікування не дає результатів, і не більше ніж 1 із 10 хворих на МР ТБ ефективно ідентифікують і лікують. У статті представлені результати 1-го етапу дослідження STREAM з оцінки ефективності та безпеки застосування короткого, 9-місячного, режиму лікування МР ТБ, а також наведені режими, які нині проходять випробування на 2-му етапі згаданого дослідження.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, короткий режим лікування мультирезистентного туберкульозу, бедаквілін

Документ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування МР ТБ в пацієнтів, які його не отримували, рекомендує проводити інтенсивну фазу терапії впродовж 8 міс, при цьому загалом терапія має тривати ≥ 20 місяців. Однак ці рекомендації є умовними та заснованими на «доказах дуже низької якості». Низький рівень успішності лікування МР ТБ свідчить про те, що чинні схеми прийому препаратів не є оптимальними. Крім того, незважаючи на витратну фінансову складову терапії МР ТБ, препарати, які зазвичай застосовують упродовж доволі тривалого часу, мають численні побічні ефекти. Ці фактори аж ніяк не сприяють належному дотриманню хворими режиму терапії, що негативно впливає на результати лікування.

З огляду на всі згадані обставини і, зокрема, на обмежені можливості лікування хворих на МР ТБ, Фонд Демієна ініціював проведення в Бангладеш серії із 6 перспективних спостережних когортних досліджень упродовж 12 років для оцінки результатів терапії за схемами з використанням фторхінолонів. Схеми послідовно адаптували на основі результатів кожної попередньої когорти. Найбільш перспективним стосовно результатів виявився 9-місячний режим, використаний в останній когорті пацієнтів ($n=206$), в яких рівень лікування без рецидивів становив 87,9%. Цей режим полягав у застосуванні хінолону IV покоління, гатифлоксацину та ізоніазиду в дозах, які перевищували звичайні. Ізоніазид призначали, незважаючи на лабораторно підтверджену резистентність, оскільки є дані, що в пацієнтів із низьким рівнем резистентності, зумовленої мутацією *inhA*, цей препарат може бути ефективним. Автори обрали режим лікування, орієнтований на ефективність, а не на результати, оскільки мали на меті підвищити комплаєнс — тобто підібрати режим, який краще переносили би пацієнти. Дослідження цього режиму в більш як 500 пацієнтів показало, що 84% із них отримали сприятливий результат лікування. 9-місячний режим виявився, крім того, економічно вигіднішим, тому що коштував трохи більше 200 євро (з використанням загальних рецептурних препаратів) проти 82 тис євро — такої цифри, за оцінками, досягла вартість лікування МР ТБ і ТБ з розширеною резистентністю в Європі.

Деякі країни почали впроваджувати «режим Бангладеш» або його варіанти у свої програми, хоча він не був оцінений у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). У Камеруні та Нігері в когортних дослідженнях оцінювали схожий режим, тільки тривалістю 12 міс, із заявленим рівнем лікування 89% в обох країнах. Нині 9-місячний режим також оцінюється в когортних дослідженнях у 9 країнах Західної Африки. Попередні результати є багатообіцяючими: у 96% зареєстрованих пацієнтів спостерігають негативний результат посіву мокротиння наприкінці 4-місячної інтенсивної фази лікування.

Однак цей режим ніколи не вивчався в РКД, і для того, щоб ВООЗ рекомендувала його для широкого програмного використання, потрібно більше доказів його безпечності та ефективності. Нешодавній метааналіз даних окремих пацієнтів ($n=9153$), хворих на МР ТБ, з 32 спостережних досліджень, проведених у 23 країнах, показав 54% успішності лікування. Метааналіз підтвердив, що успіх лікування пов'язаний із застосуванням фторхінолонів останнього покоління, додаванням етіонаміду або протіонаміду, а також із використанням щонайменше чотирьох імовірних ефективних препаратів в інтенсивній та щонайменше трьох імовірно ефективних препаратів у підтримувальній фазі.

STREAM, 1-й етап

1-й етап STREAM (дослідження стандартизованих режимів лікування протитуберкульозними препаратами пацієнтів із МР ТБ) було розпочато в липні 2012 року з метою розширення обмеженої доказової бази для лікування МР ТБ. Метою цього багатоцентрового РКД було порівняння сучасного стандартного режиму лікування МР ТБ, рекомендованого ВООЗ (режим А) із 9-місячним режимом терапії, розробленим у Бангладеш, (режим В).

Два основних завдання 1-го етапу STREAM:

- оцінити, якою буде частка пацієнтів зі сприятливими результатами лікування МР ТБ за «режимом Бангладеш» і якою — за режимом терапії, схваленим ВООЗ (режим контролю);
- порівняти частку пацієнтів із побічними явищами III або вище ступеня (оціненими згідно з Критеріями для оцінки ступеня тяжкості несприятливих явищ для дорослих та дітей, DAIDS), які виникли під час лікування або спостереження на 9-місячному режимі терапії, проти такої — на контрольному режимі [13].

Вибір режимів

Режим В складався з моксифлоксацину, клофазиміну, етамбутолу і піразинаміду, які пацієнти отримували впродовж 9 місяців (40 тиж), а також канаміцину, ізоніазиду та протіонаміду, які застосовували 4 міс (16 тиж) під час інтенсивної фази лікування. Останню подовжували на 4 або 8 тиж у разі отримання негативного мазка мокротиння. Підбір дози препаратів 9-місячного режиму проводили з урахуванням маси тіла пацієнта.

Режим 1-го етапу дослідження STREAM дещо відрізнявся від «режиму Бангладеш»: гатифлоксацин був замінений на моксифлоксацин — фторхінолон останнього покоління. Ці два препарати мають зіставну бактерицидну активність; заміну було зроблено, тому що виробник вилучив із ринку гатифлоксацин через повідомлення про асоційовану з ним дисглікемію [15]. Однак вища за стандартну доза моксифлоксацину в групах пацієнтів із більшою масою тіла раніше не вивчалася і потребує ретельного контролю безпеки.

Результати

З 424 рандомізованих учасників 383 пацієнти взяли участь у дослідженні. Позитивні результати лікування були зареєстровані в 78,8% учасників групи 9-місячного режиму терапії та в 79,8% — з контрольної групи з 20-місячним режимом лікування. Побічні явища III або вище ступеня спостерігали в 48,2% пацієнтів групи короткої схеми лікування та в 45,4% — з групи тривалого режиму лікування. Подовження інтервалу QT до 500 мсек спостерігали в 11,0% учасників групи 9-місячного режиму проти 6,4% пацієнтів групи 20-місячного режиму ($p=0,14$). Летальність у групах становила 8,5 та 6,4% відповідно. Набута стійкість до фторхінолонів або аміноглікозидів виникла в 3,3 і 2,3% пацієнтів відповідно.

Отже, 9-місячний режим лікування пацієнтів із МР ТБ (стійким до рифампіцину та чутливим до фторхінолонів та аміноглікозидів) не поступався тривалому режиму щодо первинного результату ефективності та був зіставним із ним за безпечністю застосування.

STREAM, 2-й етап

Після успішного початку було вирішено розглянути ще декілька додаткових схем лікування МР ТБ. Тому на початку 2-го етапу випробування STREAM експерти сформулювали два найбільш актуальних питання:

- чи може бути ефективним виключно пероральний 9-місячний режим лікування МР ТБ (режим С) для уникнення проблем із введенням і токсичністю ін'єкційного препарату;

- чи можна скоротити лікування МР ТБ до 6 міс (режим D). До обох додаткових коротких схем лікування було додано новий ліцензований препарат бедаквілін, перший за 50 років лікарський засіб для лікування МР ТБ, схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA).

Наявні докази щодо використання бедаквіліну значною мірою базуються на програмах співчутливого використання, коли препарат, згідно з рекомендаціями ВООЗ, надається хворим на МР ТБ упродовж 6 міс на додаток до оптимізованого фонового режиму лікування. Обмежена доступна інформація щодо бедаквіліну наголошує на важливості 2-го етапу STREAM для отримання більш достовірних даних стосовно його довгострокової безпеки та ефективності.

Таким чином, після закінчення 2-го етапу STREAM автори очікують отримати результати щодо ефективності режимів С і D проти режиму В на 76-му тиж лікування, порівняти ефективність режимів С і D, а також оцінити ефективність і безпечність застосування бедаквіліну щодо побічних ефектів, взаємодії з іншими лікарськими засобами, подовження інтервалу QT і токсичного впливу на печінку, нирки та підшлункову залозу.

Режими 2-го етапу

Режим С — це повністю пероральний 9-місячний режим лікування, при якому замість канаміцину призначають бедаквілін упродовж 9 міс, а моксифлоксацин замінюють на левофлоксацин. Тривалість інтенсивної фази та інші препарати відповідають режиму В.

Режим D — це 6-місячна схема, згідно з якою призначають бедаквілін, клофазимін, піразинамід і левофлоксацин упродовж 28 тиж, доповнюючи схему терапії ізоніазидом і канаміцином упродовж перших 8 тижнів. Заміна моксифлоксацину на левофлоксацин була необхідною для зменшення потенційного ризику подовження інтервалу QT у разі одночасного застосування бедаквіліну і моксифлоксацину.

Висновки

На сучасному етапі ключова ціль лікування МР ТБ — це пошук найоптимальнішого режиму лікування, максимально ефективного і мінімально токсичного, для покращення комплаєнсу і результатів лікування. Крім того, відсутність даних рандомізованих клінічних випробувань щодо лікування МР ТБ не дає можливості ВООЗ надати чіткі рекомендації стосовно терапії цього захворювання. Когортні дослідження, проведені в Бангладеш, показали, що можливо отримати кращі результати лікування за допомогою альтернативних коротших схем використання доступних на сьогодні лікарських засобів. Дослідження STREAM, етап 1-й, — це перше РКД, в якому оцінювалися альтернативні схеми лікування МР ТБ і яке показало, що 9-місячний режим терапії не поступається тривалому режиму щодо первинного результату ефективності та зіставний із ним стосовно безпеки. Однак потенційним обмеженням короткого режиму є те, що на його успішність може негативно вплинути висока поширеність резистентності до фторхінолону та піразинаміду.

2-й етап STREAM дасть можливість порівняти ефективність двох нових коротких режимів лікування МР ТБ із застосуванням бедаквіліну: перорального та коротшого 6-місячного. Якщо виявиться, що ефективність і безпечність цих схем лікування зіставні з такими 9-місячного режиму терапії, або навіть перевершують його, — це буде важливим кроком на шляху боротьби з таким тяжким захворюванням, як МР ТБ.

За матеріалами Moodley R. and Godec T.R. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. Eur Respir Rev 2016; 25:29-35. DOI:10.1183/16000617.0080-2015.

Підготувала **Анастасія Романова**

CP-217632

НАЙЗ®

НІМЕСУЛІД 100 МГ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ І ДІЇ НА ЗАПАЛЕННЯ¹



КУРС НА ЗНЕБОЛЕННЯ



**ДОВЕДЕНО
ПОЛЕГШУЄ**
больовий синдром
у пацієнтів^{2,3}



**ДОСТОВІРНО
ЗМЕНШУЄ**
компоненти
запалення²



ДОЗВОЛЕНИЙ
для використання
курсом до
15 днів¹

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Найз. Склад: 1 таблетка містить німесулід 100 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ M01A X17. Фармакологічні властивості. Німесулід — нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Протипоказання. Відома підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Алкоголізм та наркотична залежність. Підозра на гостру хірургічну патологію. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Хворі з підвищеною температурою тіла та/або гриппоподібними симптомами. Діти віком до 12 років. III триместр вагітності та період годування груддю. Спосіб застосування та дози. Максимальна тривалість курсу лікування — 15 днів. Дорослі. По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу — вранці та ввечері. Побічні реакції. з боку систем: крові; імунної системи; нервової системи; психіки; органів зору; органів слуху та вестибулярного апарату; серцево-судинної системи; дихальної системи; травного тракту; гепатобіліарної системи; шкіри; сечовидільної системи; загальні порушення; зміни з боку лабораторних показників; метаболічні порушення. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді» Лабораторії Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. NS-23/03/21-Rx1-7.1.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найз

2. Маслова Е.С., Злобіна Т.И., Калягин А.Н., Носкова Л.М., Тулицька Г.В. Найз — селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология, № 1, 2002, С.57-59. Під компонентами запалення маються на увазі синовіт, периартрит, ШОЕ, та СРБ, при гонартрозі. Дослідження мало обмеження.

3. Биль Б.Н., Назаренко А.Н., Кушнир А.С. Найз (нимесулід)-оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в практике отоларинголога. Оториноларингология. Пульмонология. Аллергология. 2019, № 689.

МИСТЕЦТВО
УПРАВЛІННЯ БОЛЕМ



С.М. Пухлік, д. мед. н., професор, завідувач кафедри отоларингології Одеського національного медичного університету

Нестероїдні протизапальні препарати в консервативній отоларингології: у фокусі німесулід

Запальні захворювання ЛОР-органів – найпоширеніша причина звернень до лікарів-отоларингологів і сімейних лікарів.

За даними епідеміологічних досліджень, проведених у США, щороку реєструють приблизно 32 млн випадків риносинуситів, 25 млн гострих середніх отитів (ГСО) і 15 млн тонзилітів (Anand V. et al., 2004; Schappert S. et al., 1992; Shulman S. et al., 2012). Водночас в Україні, за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», поширеність гострих ринітів, риносинуситів і ринофарингітів становить 49 випадків на 1 тис населення, тоді як захворюваність – 5-15 випадків (залежно від сезону) на 1 тис населення. Зазвичай пацієнти скаржаться на больовий синдром, що практично завжди супроводжує гострий риносинусит (ГРС), тонзиліт і ГСО. Однією з основних ланок терапії захворювань у консервативній отоларингології є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Застосування НПЗП спрямоване на зменшення інтенсивності запалення й адекватне знеболення. Одним із найчастіше застосовуваних в отоларингологічній практиці засобів цієї групи препаратів є німесулід. У матеріалі описані принципи медикаментозного лікування запальних захворювань ЛОР-органів, аспекти застосування НПЗП, а також особливості й переваги німесуліду.

Ключові слова: гострий середній отит, гострий риносинусит, тонзиліт, лікування, знеболення, НПЗП, німесулід

Головні принципи лікування запальних захворювань ЛОР-органів

Основною причиною таких запальних захворювань ЛОР-органів, як ГРС і ГСО, є вірусна інфекція (Таточенко В.К. та співавт., 2012). Відповідно до наказу МОЗ України від 11.02.2016 року № 85 пацієнти з ГРС можуть потребувати патогенетичного і симптоматичного лікування, проте лише незначна частина ГРС трансформується в бактеріальний ГРС із необхідністю антибактеріальної терапії (АБТ). Таким чином, призначення НПЗП є важливим компонентом лікування ГРС. Метою призначення НПЗП у разі ГРС є:

- зменшення запалення слизової оболонки носа і придаткових пазух;
- купірування больового синдрому, який практично завжди супроводжує риносинусит як вірусної, так і бактеріальної етіології;
- формування в пацієнта високого комплаєнсу і запобігання необґрунтованій АБТ.

Щодо ГСО, останній найчастіше виникає на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій, при цьому важливе значення має вид збудника і його вірулентність. Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Гострий середній отит», висока частота самоодужання при ГСО дає можливість застосовувати тактику уважного спостереження без призначення антибіотиків, тобто симптоматичного лікування (зокрема, знеболення). За відсутності покращення загального стану необхідно розглянути питання щодо призначення АБТ.

Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Тонзиліт», до основних збудників бактеріального тонзиліту належать β-гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*), а також стрептококи групи С і J, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorrhoeae*. АБТ має бути призначена пацієнтам із І-ІІ ступенем тяжкості тонзиліту. Препаратом першої лінії є пеніциліни, захищені клавулановою кислотою. Макроліди як препарати першої лінії призначають тоді, коли підтверджено наявність атипової флори або є протипоказання до призначення захищених пеніцилінів. Як і інші запальні захворювання ЛОР-органів, тонзиліти супроводжуються больовим синдромом і потребують адекватного патогенетичного і симптоматичного лікування, зокрема призначення НПЗП.

Незважаючи на те що причиною більшості запальних захворювань ЛОР-органів є вірусна інфекція, необґрунтована АБТ залишається поширеним явищем. Адекватне симптоматичне і патогенетичне лікування, а також підвищення обізнаності лікарів і пацієнтів щодо етіології запальних захворювань ЛОР-органів сприяють зменшенню нерациональної АБТ і пов'язаних із нею негативних наслідків. Як уже було зазначено, НПЗП застосовують у лікуванні як вірусних, так і бактеріальних запальних захворювань ЛОР-органів, оскільки ці препарати сприяють полегшенню симптомів і покращенню стану пацієнтів із ЛОР-патологією, а також допомагають запобігти необґрунтованому призначенню антибактеріальних препаратів.

Необхідно зазначити, що дуже важливим питанням у менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів має оптимальна тривалість прийому НПЗП, що є необхідною умовою для досягнення адекватних протизапального і знеболювального ефектів. Необхідність курсового прийому НПЗП патогенетично обґрунтована. Як відомо, виділяють три стадії запалення – альтерація, ексудація і проліферація. У разі запальних захворювань ЛОР-органів стадія альтерації – це приблизно перші 1-2 дні захворювання, коли на клітинному рівні відбувається пошкодження мітохондрій і лізосом, розвиваються гіпоксія та ацидоз. Друга стадія – ексудація – це приблизно 2-3-й день захворювання, коли внаслідок збільшення проникності судинної стінки відбувається вихід рідкої частини крові, електролітів і білків у тканини, що

призводить до набряку слизових оболонок. Третя стадія – 4-5-й день – проліферація під час якої, завдяки активності фібробластів відбувається відновлення структури тканин. Середня тривалість деяких гострих респіраторних інфекцій наведена в таблиці.

Ураховуючи патогенез і тривалість гострої стадії запалення при захворюваннях ЛОР-органів, НПЗП (зокрема, німесулід) мають застосовуватися регулярно впродовж 5-10 днів. Коротший курс лікування або епізодичний прийом НПЗП (у режимі «за необхідності») не забезпечує адекватних протизапального і знеболювального ефектів, необхідних для успішного лікування запальних захворювань ЛОР-органів.

Роль НПЗП у консервативній отоларингології

НПЗП широко застосовують у консервативній отоларингологічній практиці для контролю запального процесу і купірування больового синдрому. Механізм дії НПЗП полягає в інгібуванні синтезу простагландинів шляхом конкурентного зв'язування з циклооксигеназою (ЦОГ). Своєю чергою, ЦОГ-ферменти каталізують перетворення арахідонової кислоти на простагландини. НПЗП здатні пригнічувати як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. При цьому ЦОГ-1 грає важливу роль у забезпеченні цілісності слизової оболонки травного тракту і реалізації «фізіологічних» ефектів простагландинів, тож її зв'язування асоціюється з розвитком побічних ефектів не-селективних НПЗП. Водночас саме ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних простагландинів, які відіграють не менш важливу роль у патогенезі запалення і виникненні больового синдрому. Інгібування ЦОГ-2 веде до зменшення вивільнення переважно простагландину Е2, що забезпечує реалізацію протизапального, жарознижувального й знеболювального ефектів НПЗП.

Відповідно до взаємодії НПЗП із ЦОГ розрізняють так звані класичні (неселективні) НПЗП, які пригнічують активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2) і селективні НПЗП (Bruno A. et al., 2014).

Німесулід – перший у світі представник НПЗП, який пригнічує синтез простагландинів шляхом впливу на ЦОГ-2 (Grossman C.J. et al., 1995).

Німесулід – золотий стандарт НПЗП у консервативній отоларингологічній практиці

За своєю хімічною структурою німесулід є сульфоновим похідним аніліну. Уперше попередник німесуліду – фенокси-4-нітротрифлуорометаносульфоганілід – був синтезований 1969 року у процесі досліджень хіміка-органіка Джорджа Мура, фармаколога Карла Швінгле і фармакохіміка Боба Шерера. В експерименті на тваринах фенокси-4-нітротрифлуорометаносульфоганілід продемонстрував протизапальну дію. Через 2 роки було отримано безфторову сполуку під назвою R-805. Саме вона і стала прототипом сучасного німесуліду.

1974 року, після низки лабораторних досліджень, німесулід був запатентований у США, 1980 року патент придбала швейцарська компанія, а 1985-го німесулід уперше був зареєстрований в Італії. Уже за кілька років німесулід застосовували в більш як 50 країнах Європи, Азії, Північної і Південної Америки. Таким чином, німесулід використовують у клінічній практиці, у тому числі в отоларингології, уже понад 35 років, при цьому він залишається одним із найбільш застосовуваних ефективних і безпечних представників НПЗП.

Таблиця. Середня тривалість деяких респіраторних інфекцій (за даними Уніфікованого клінічного протоколу «Гострі респіраторні інфекції»)	
Гостра респіраторна інфекція	Середня тривалість захворювання
ГСО	4 доби
Гострий фарингіт / гострий тонзиліт	1 тиждень
Гострий бронхіт, ларингіт, трахеїт, бронхіоліт	3 тижні

Механізм дії німесуліду

Німесулід характеризується протизапальними і знеболювальними властивостями, а також хорошим профілем безпеки. Завдяки селективному інгібуванню ЦОГ-2 німесулід рідше спричинює побічні ефекти з боку травного тракту і нирок (Nennett A. et al., 2000).

Додаткова дія німесуліду полягає в його здатності знижувати рівень субстанції Р, пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, у тому числі [інтерлейкіну] ІЛ-6, [фактора некрозу пухлини альфа] TNF-α і лейкотрієну В4, зменшувати активність макрофагів і нейтрофілів, які грають важливу роль у патогенезі гострої запальної реакції (Ottaviani A. et al., 1993).

Німесулід належить до нового покоління НПЗП, вибірково пригнічує активність ЦОГ-2, має потужний протизапальний і знеболювальний ефект. Метою призначення німесуліду в лікуванні запальних захворювань ЛОР-органів є зменшення запалення слизових оболонок, купірування больового синдрому і, відповідно, полегшення перебігу захворювання і формування прихильності пацієнтів до терапії. Крім того, німесулід має протианафілактичні й антигістамінні властивості завдяки його здатності пригнічувати секрецію гістаміну базофільними гранулоцитами й опасистими клітинами, а також синтез медіаторів алергії базофільними гранулоцитами. Ці властивості німесуліду можуть з успіхом використовуватися в лікуванні пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом (Casolaro V. et al., 1993).

Усі вищезазначені властивості і переваги німесуліду роблять його препаратом вибору при лікуванні ЛОР-патології, у разі якої тривалість застосування НПЗП має становити 5-10 днів.

Дослідження з вивчення ефективності й безпеки німесуліду

Висока ефективність німесуліду була продемонстрована в численних клінічних дослідженнях. Небажані явища внаслідок застосування німесуліду спостерігають рідше, ніж у разі застосування інших НПЗП. Нижче наведені деякі з досліджень, в яких автори вивчали ефективність і безпечність застосування німесуліду в менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів.

- У подвійному сліпому дослідженні М.Е. Nouri та співавт. (1984) вивчали протизапальні, протиексудативні і жарознижувальні властивості німесуліду проти плацебо в пацієнтів із гострими запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Стан учасників оцінювали за такими параметрами: почервоніння горла і мигдаликів, набряк мигдаликів, осиплість, біль у горлі, головний біль і артралгії. Статистично значуща різниця між німесулідом і плацебо була очевидною за всіма параметрами (p<0,01). Аналіз дослідження показав, що німесулід був ефективним у 22 (92%) із 24 пацієнтів, тоді як плацебо – у 4 (16%) із 25 учасників (p<0,01). Побічних ефектів, асоційованих із прийомом німесуліду, зареєстровано не було.

- 1993 року були опубліковані результати багаточентрового клінічного дослідження ефективності й безпеки німесуліду при запальних захворюваннях вуха, горла і носа. У дослідженні взяли участь 940 пацієнтів віком від 15 до 77 років. 309 учасників із ГСО, 631 пацієнт – із запаленням верхніх дихальних шляхів. Усі пацієнти отримували німесулід у дозі 100 мг 2 р./добу, середня тривалість лікування становила 10 днів. Було продемонстровано, що німесулід значуще



С.М. Пухлік

знижує інтенсивність симптомів запальних захворювань ЛОР-органів. При цьому учасники добре переносили препарат – із 940 пацієнтів лише 26 відмовилися від лікування німесулідом через побічні явища (Ottaviani A. et al.).

- Результати дослідження L. Bellussi та співавт. (1993) продемонстрували високу ефективність німесуліду в лікуванні ГСО. Автори зазначили, що усунення запального процесу в середньому вусі має важливе значення для запобігання розвитку таких ускладнень, як хронічний фарингіт, ларингіт і риносинусит.

Численні клінічні дослідження та їх метааналізи з високим ступенем доказовості свідчать, що побічні дії з боку травного тракту на тлі застосування німесуліду виникають значно рідше, ніж при застосуванні «класичних» неселективних НПЗП (Воробйова О.В. та співавт., 2009).

У 2020 р. розпочався новий проект Cochrane «Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute sore throat» (Venekamp R.P. et al., 2020), присвячений вивченню ефективності і безпеки різних НПЗП у терапії гострого болю в горлі в дорослих і дітей. Проводитиметься аналіз рандомізованих контрольованих, проспективних і ретроспективних когортних досліджень із вивчення ефективності і безпеки застосування НПЗП у пацієнтів із гострим болем у горлі (тонзилітом, фарингітом тощо). На думку авторів, цей проєкт допоможе визначити і порівняти потенційні ризики й переваги застосування НПЗП у лікуванні запальних захворювань горла, зокрема впливу на біль, тривалість захворювання, необхідність повторних консультацій і частоту виникнення гнійних ускладнень (у тому числі перитонзиллярного абсцесу).

Найз® – оптимальний вибір при захворюваннях ЛОР-органів

Згідно з чинними українськими протоколами застосування НПЗП відведено одну з головних ролей у менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів. Німесулід – представник НПЗП, який завдяки своєму селективному впливу на ЦОГ-2 має виражені протизапальні і знеболювальні властивості в поєднанні з хорошим профілем безпеки. Німесулід сприяє полегшенню симптомів при ЛОР-патології, а також покращенню якості життя пацієнтів. Адекватна знеболювальна і протизапальна дія німесуліду дає можливість запобігти необґрунтованому і безконтрольному призначенню антибактеріальних препаратів. Переваги німесуліду проти інших НПЗП, а також тривалий досвід застосування в клінічній практиці роблять цей засіб золотим стандартом НПЗП у класичній отоларингології.

На сучасному фармацевтичному ринку України німесулід представлений у вигляді таблетованого препарату Найз® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Індія). Швидкий знеболювальний ефект Найзу зумовлений унікальною технологією виробництва. У разі запальних захворювань ЛОР-органів оптимальна тривалість лікування із застосуванням Найз® зазвичай становить 5-10 днів, що дає можливість зменшити вираженість запалення і купірувати больовий синдром. Безумовною перевагою препарату Найз® є його таблетована форма. На відміну від інших форм німесуліду у вигляді гранул або порошку таблетки Найз® є зручними, простими й доступними, їх прийом не потребує зусиль і обладнання (наприклад, застосування додаткових ємностей для приготування суспензій, кип'яченої охолодженої води, інтенсивного збовтування тощо). На відміну від суспензій таблетки Найз® можуть тривало зберігатися і використовуватися за потреби, що є економічно вигідно.

Найз® – якісний, зручний і доступний препарат на основі німесуліду. Завдяки своїм очевидним перевагам Найз® – один із найпопулярніших препаратів німесуліду, який щороку застосовують понад 100 млн пацієнтів в усьому світі (Біль Б.Н., 2019).

Гострий неускладнений синусит і риносинусит у дорослих: сучасні підходи до терапії

Гострий риносинусит (ГРС) являє собою симптоматичне запалення носової порожнини і придаткових пазух носа, яке триває переважно не більше 4 тижнів. Термін «риносинусит» використовують частіше за «синусит», оскільки запалення носових пазух українською рідко виникає ізольовано, без супутнього запалення слизової оболонки носової порожнини.

Ключові слова: гострий риносинусит, гострий бактеріальний риносинусит, лікування, антибіотикотерапія

Гострі вірусні риносинусити

Етіологічними агентами ГРС здебільшого є різноманітні вірусні інфекції. Терапія гострого вірусного риносинуситу (ГВРС) полягає в призначенні симптоматичного лікування. ГВРС зазвичай проходить самостійно впродовж 7-10 днів. У таблиці подані групи препаратів для підтримувальної терапії ГВРС.

Гострі бактеріальні риносинусити

Бактеріальну етіологію ГРС виявляють лише в 0,5-2% випадків. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС), так само як і вірусний, може проходити самостійно. Терапевтична стратегія ГБРС може вибудовуватися двома шляхами:

- Симптоматичне лікування + спостереження.
- Антибактеріальна терапія (АБТ).

У деяких випадках у пацієнтів із ГБРС можуть розвиватися серйозні ускладнення, які потребують негайного втручання і консультації профільного спеціаліста.

На додаток до підтримувальної терапії в амбулаторному лікуванні неускладненого ГБРС залежно від перебігу захворювання застосовують тактику спостереження або призначають АБТ (рис. 1). Лікування і ведення хворих на ГРС проводять за рекомендаціями Американської академії отоларингології та хірургії голови й шиї (AAO-HNS) і Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA, 2012).

Встановлення діагнозу ГРС ґрунтується на клінічних проявах: наявність гнійних виділень із носа впродовж <4 тиж, виражена закладеність носа і/або лицьовий біль / відчуття стискання (рис. 2).

Діагноз ГБРС базується на:

- тривалості симптомів упродовж ≥ 10 днів;
- погіршенні ознак ГРС після попереднього поліпшення. Зазвичай погіршення після поліпшення настає впродовж 10-денного періоду («подвійне погіршення»).

Неускладнений ГБРС – це ГБРС без ознак поширення інфекції за межі носових пазух на навколишню шкіру, м'які тканини, кістки або центральну нервову систему.

У значного числа пацієнтів із клінічно діагностованим ГБРС спостерігають поліпшення на тлі лише симптоматичної терапії. Тому якщо пацієнт може звернутися до лікаря для повторного обстеження, йому призначають підтримувальну терапію впродовж 7 днів + спостереження.



Резюме і рекомендації

1. Природний перебіг ГВРС. Для ГРС вірусної етіології характерне поліпшення або повне вилікування впродовж 10 днів. Пацієнтам із ГВРС показана підтримувальна терапія. Якщо через ≥ 10 днів від початку симптоматичного

лікування поліпшення стану не відбудеться, з більшою ймовірністю має місце ГБРС, який потребує призначення АБТ (рис. 2).

2. Симптоматичне лікування ГРС направлене на поліпшення симптомів: закладеності носа і ринореї. Пацієнтам рекомендується призначати безрецептурні анагетики і промивання носа фізіологічним розчином (рівень доказовості 2C). Крім того, показані інтраназальні ГКС (рівень доказовості 2B), особливо пацієнтам з АР. Застосування деконгестантів особливо актуально при дисфункції євстахієвої труби, яка є фактором ризику ускладнень при ГВРС. Іншим пацієнтам із ГБРС вони не лише не приносять користі, а й небезпечні щодо розвитку побічних ефектів.

Таблиця. Варіанти симптоматичної допомоги дорослим пацієнтам із ГВРС

Клас	Варіанти терапії (лікарські засоби, ЛЗ)	Переваги	Недоліки
Пероральні анагетики і жарознижувальні (переважно)	• Парацетамол. • НПЗП (зокрема ібупрофен, напроксен)	• Системне знеболювання і контроль температури. • Зазвичай добре переноситься	• Застосування парацетамолу варто обмежувати або уникати на пізніх стадіях захворювань печінки або за наявності декомпенсованого цирозу. • НПЗП варто уникати або застосовувати з обережністю в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), хронічними захворюваннями нирок, пізніми стадіями захворювань печінки і цирозом. • Застосування НПЗП може бути асоційоване з підвищеним ризиком гастроінтестинальних кровотеч
Інтраназальні спреї з кортикостероїдами (ІНКС) (переважно)	• Флютиказону пропіонат. • Мометазон. • Триамцинолон	• Усувають закладеність носа, зменшуючи запалення. • Особливо актуальні в разі алергічного риніту (АР)	Можуть спричиняти носові кровотечі, дискомфорт у горлі
Інтраназальні сольові розчини у вигляді спрею	Назальний стерильний фізіологічний розчин	• Зволожує слизову оболонку носової порожнини і розріджує виділення. • Тимчасово покращує прохідність носа. • Ефективніший у поєднанні з ІНКС	• Деякі пацієнти вважають такий варіант терапії складним або незручним. • Фізіологічний має бути стерильним
Інтраназальний антихолінергічний спрей	Іпратропію бромід	Значно зменшує ринорею	Не завжди зменшує закладеність носа
Інтраназальні деконгестанти	Оксиметазолін	Покращує прохідність і сприяє дренажу носа	• Може спричинювати ефект «рикошету» (закладеність носа) або пошкодження слизової оболонки носа в разі тривалого застосування. • Не можна використовувати більш як 3 дні
Пероральні деконгестанти	• Псевдофедрин. • Фенілефрин	• Усувають закладеність носа внаслідок вазоконстрикції. • Псевдофедрин може бути ефективнішим за фенілефрин. • Особливо актуальні в разі дисфункції євстахієвої труби (наприклад, у разі болю, відчуття закладеності або тиску у вухах, втрати слуху і/або шуму у вухах)	Уникати застосування або застосовувати з обережністю в пацієнтів із ССЗ, гіпертонією, закритокутовою глаукомою або в разі непрохідності шийки сечового міхура внаслідок симпатоміметичної дії
Пероральні антигістамінні препарати (АГП)	I покоління: • Клемастин. • Дифенгідрамін. II покоління: • Фексофенадин. • Лоратадин. • Цетиризин	• АГП I покоління ефективні для «підсушування» слизових. • АГП II покоління можуть бути актуальні для пацієнтів з алергією. • Можна застосовувати в поєднанні з пероральними деконгестантами	• Можуть спричиняти пересушування слизових, згущення виділень, важке відходження виділень і посилення дискомфорту. • Можуть зумовлювати сонливість, когнітивні порушення і антихолінергічні ефекти
Відхаркувальні засоби (пероральні)	Гвайфенезин	Покращують дренажну функцію внаслідок розрідження секрету	Може спричиняти розлади шлунково-кишкового тракту і сонливість

Примітка. НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

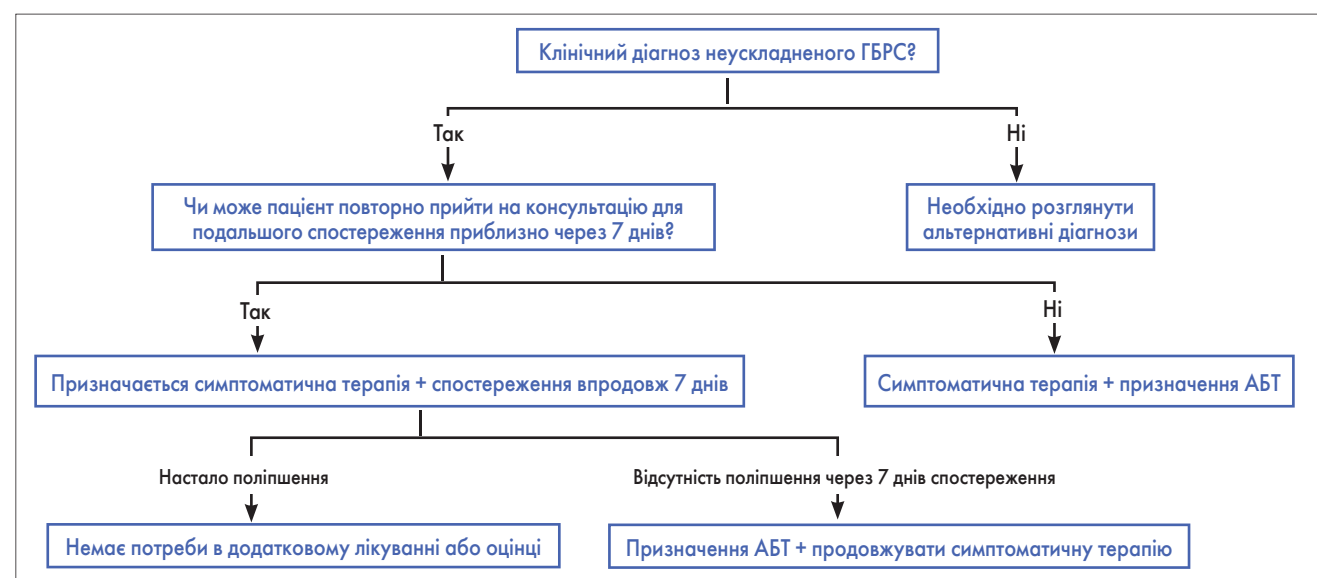


Рис. 1. Алгоритм діагностики і прийняття рішень: рекомендовані підходи до амбулаторного лікування неускладненого ГБРС в імункомпетентних дорослих – спостереження або АБТ

Вплив дефіциту нутрієнтів і застосування пробіотиків на перебіг алергічних захворювань

На початку березня 2021 року в Дніпрі відбулася фахова школа для педіатрів «Практична педіатрія від А до Я». Цей захід є частиною проєкту з підвищення професійної підготовки лікарів-педіатрів і фахівців вузького профілю, забезпечення безперервної післядипломної освіти і впровадження передових технологій у медичну практику. Цільова аудиторія проєкту – лікарі-педіатри, неонатологи, лікарі загальної практики – сімейної медицини, терапевти, дитячі анестезіологи, дитячі інфекціоністи, фізіотри, лікарі медицини невідкладних станів та ін. Провайдером проєкту є Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) і Група компаній «МедЕксперт» – єдиний провайдер із безперервної медичної освіти, акредитований АССМЕ (Американська акредитаційна рада з безперервної медичної освіти) у Східній Європі і країнах СНД. У рамках робочої програми заходу було заслухано доповідь заступника керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», доктора медичних наук Інни Володимирівни Гогунської, присвячену впливу дефіциту нутрієнтів, зокрема дефіциту вітаміну D₃, а також застосування пробіотиків на розвиток алергічних захворювань (АЗ) у дітей.



І.В. Гогунська

Ключові слова: алергічні захворювання, алергічний марш, алергічний риніт, вітамін D₃, дефіцит вітаміну D₃, мікробіом кишечника, пробіотики, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus rhamnosus GG*

Алергічний марш – це розвиток АЗ упродовж усього життя в осіб, схильних до алергії. Частота АЗ змінюється залежно від віку. У ранньому дитинстві частіше спостерігають прояви харчової алергії, у підлітковому віці вони трансформуються в респіраторні симптоми, такі як алергічний риніт (АР) чи бронхіальна астма (БА). Останніми роками спостерігається тенденція збільшення кількості дітей із проявами харчової алергії, яка зберігається і в перехідному віці та значуще погіршує якість життя цих пацієнтів (Охотнікова О.М., 2011).

Згідно з результатами низки досліджень, проведених в Індії у 2014 р. за участю 1833 дітей, дефіцит вітаміну D₃ в дітей з алергічними реакціями спостерігається в більш як 80% випадків. Найчастіше тяжку, середньотяжку і легку недостатність вітаміну D₃ виявляли в дітей, хворих на БА (Abduibari Bener et al., 2014) (рис. 1).

Відомо, що дефіцит вітаміну D₃ вкрай складно поповнити з їжею чи під час

інсоляції, оскільки ми не перебуваємо необхідну кількість часу на сонці, а з їжею отримуємо всього приблизно 10% вітаміну D₃ (Стрільчук Л., 2018; рис. 2).

У плацебо-контрольованому дослідженні ефективності використання добавок вітаміну D₃ в разі АР, опублікованому 2015 року в Європейському респіраторному журналі (Anupam Malik et al., 2015), виявлено, що додавання вітаміну D₃ до стандартної схеми терапії АР клінічно покращує його перебіг. У рамках дослідження 50 пацієнтів з АР було розділено на 2 групи: пацієнтам першої крім стандартної терапії АР був призначений перорально холекальциферол у дозі 1000 МО упродовж 30 днів; учасники другої отримували стандартну терапію АР і плацебо.

Рівень вітаміну D₃ і загальний показник назальних симптомів (за шкалою Total Nasal Symptom Score – TNSS) оцінювали на початку і в кінці дослідження. Через місяць застосування препарату в учасників першої групи загальний бал назальних симптомів (TNSS) зменшився в 3,5 раза проти учасників групи плацебо.

Ще одне плацебо-контрольоване дослідження (n=166), результати якого були опубліковані 2019 року (Haritosh K. Velankar et al., 2019), продемонструвало, що додавання вітаміну D₃ до стандартної схеми терапії АР здатне покращувати самопочуття пацієнтів із цією патологією. В учасників дослідження був виявлений дефіцит вітаміну D₃ (його рівень у сироватці крові становив <30 нг/мл). Усі учасники дослідження отримували інтраназальні кортикостероїди впродовж 14 днів. Пацієнтів було поділено на 2 групи: перша група (n=84) додатково отримувала вітамін D₃, друга (n=82) – плацебо.

Зміни загального балу назальних симптомів (TNSS) оцінювали на 8-й і 14-й день терапії. У пацієнтів, які отримували вітамін D₃, спостерігали значний регрес

симптомів АР (зменшення загального балу назальних симптомів) (рис. 3).

Є чіткий зв'язок між рівнем вітаміну D₃ і захворюваністю на гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ). 93% пацієнтів із рекурентними респіраторними захворюваннями мають дефіцит вітаміну D₃.

Вітамін D₃ впливає на всі ланки імунної відповіді, як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Вітамін D₃ регулює дозрівання дендритних клітин, сприяє диференціації макрофагів, впливає на синтез прозапальних (Th1) і протизапальних (Th2) цитокінів, антимікробних пептидів, знижує презентацію антигену, бере участь в утворенні антитіл, інгібуванні Т-хелперів, пригнічує запальні й аутоімунні реакції (рис. 4).

СИЛА СОНЦЯ

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для профілактики та лікування алергічних захворювань

ОПТИМІЗУЄ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

Вітамін D₃ на основі наноміцел

по 1 дозі (500 МО) на добу

Лінійка масляних капсул вітаміну D₃

по 1-2 капсули на добу

ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА: по 1000 – 2000 МО щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА: від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

АКВАДЕТРИМ® ВІТАМІН D₃ (Cholecalciferol) з другого тижня життя

ОЛІДЕТРИМ® ВІТАМІН D₃ 1000 МО

ОЛІДЕТРИМ® ВІТАМІН D₃ 4000 МО

ОЛІДЕТРИМ® ВІТАМІН D₃ 2000 МО

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 от 18.05.2016 до 18.05.2021.

Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом.

Олідетрим Кідс. Науково-експертна оцінка №91 від 21.12.2017 р. Олідетрим 1000. Науково-експертна оцінка №97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000. Олідетрим 4000. Загальна інформація про препарат: Олідетрим 1000. Олідетрим 2000. Олідетрим 4000. Олідетрим Кідс. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Полфарма. Права на використання торговельно-маркетингових знаків належать Полфарма. З інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ «Полфарма ІС», 04070, Київ, вул. Липівська, 6, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-9507, факс (044) 498-9507. Представити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ «Полфарма ІС», 04070, Київ, вул. Липівська, 6, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-9507, факс (044) 498-9507, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

polpharma

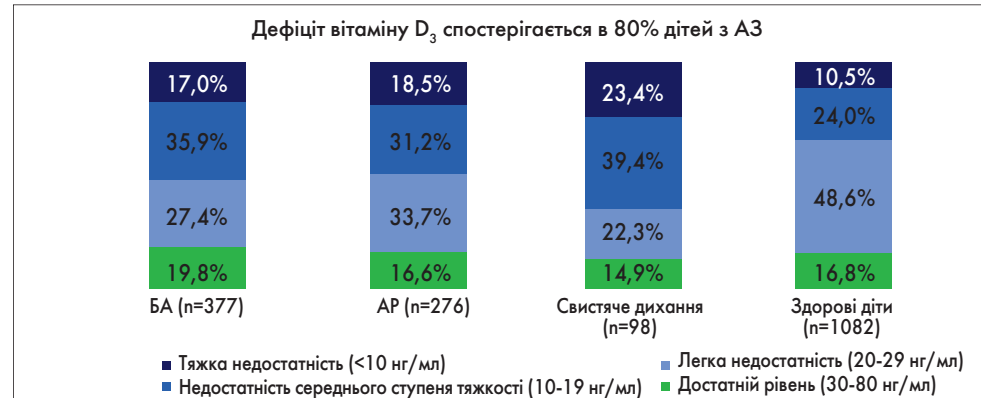


Рис. 1. Дефіцит вітаміну D₃ в дітей з АЗ

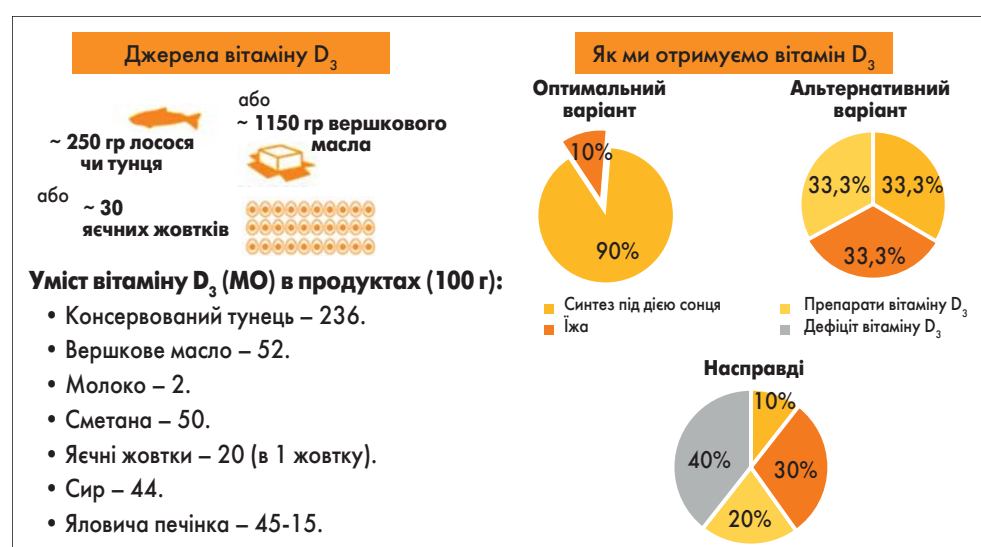


Рис. 2. Загальний показник надходження та джерела вітаміну D₃

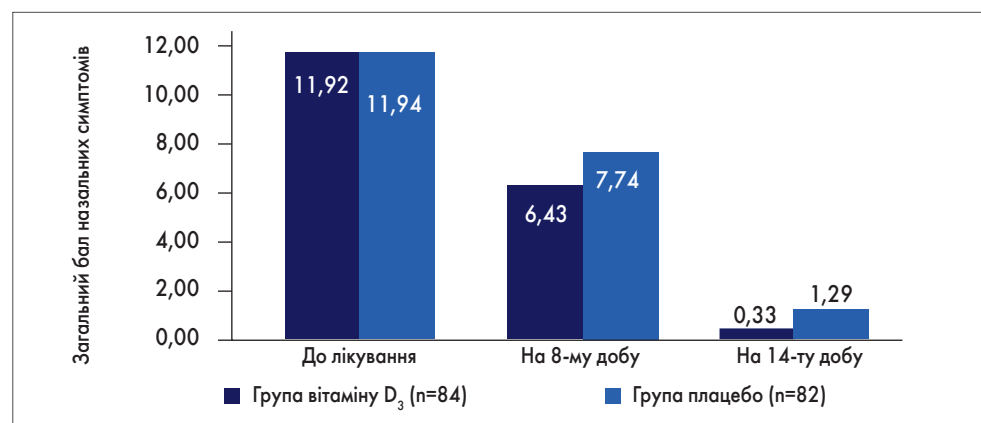
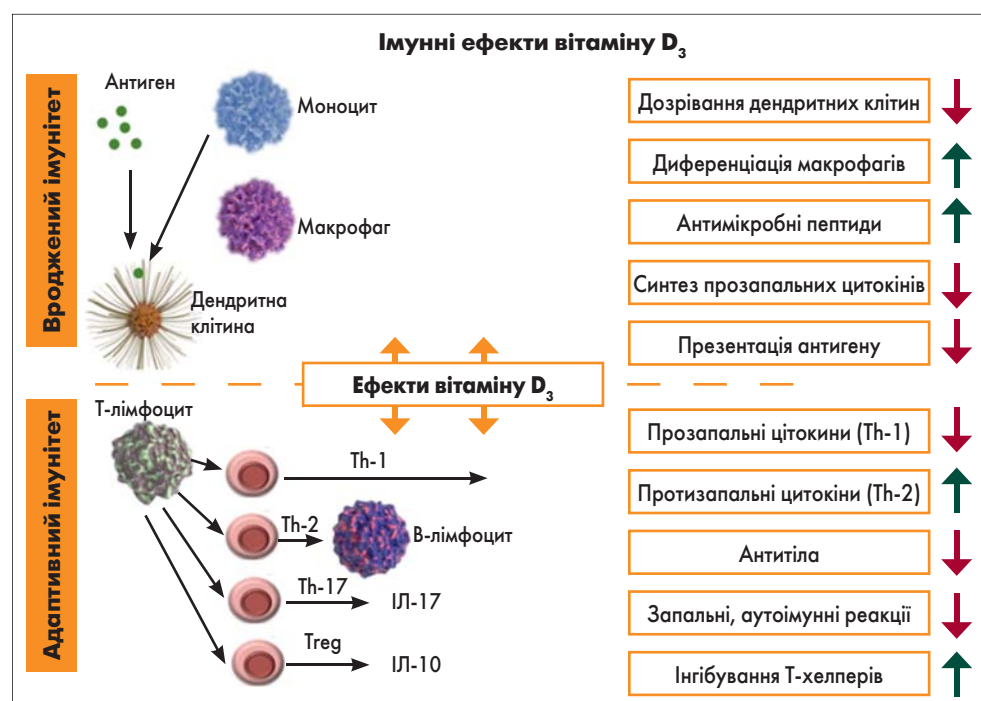


Рис. 3. Результати додавання вітаміну D₃ до стандартної схеми лікування АР

Рис. 4. Вплив вітаміну D₃ на всі ланки імунної відповіді

Метааналіз 25 рандомізованих контрольованих досліджень (n=10933) оцінки впливу вітаміну D₃ на частоту ГРВІ (Martineau A.R. et al., 2017) продемонстрував: щоденний прийом вітаміну D₃ в дозі 1000-2000 МО зменшує кількість епізодів і ускладнень ГРВІ. Згідно з результатами цих досліджень, на тлі прийому згаданих доз вітаміну D₃ зменшилася:

- кількість випадків ГРВІ – на 42%;
- кількість днів непрацездатності – на 13%;
- кількість пацієнтів, які потребували антибактеріальної терапії, – на 16%;
- кількість госпіталізацій через ускладнення ГРВІ – на 17%.

Щодо захворюваності на грип типу А, то профілактичний прийом вітаміну D₃ в період епідемії грипу зменшує ризик розвитку захворювання в 1,7 рази і частоту госпіталізації пацієнтів – у 3 рази (Mitsuyoshi Urashima et al., 2011).

Пацієнти з дефіцитом вітаміну D₃ наражаються на ризик летального кінця в разі захворювання на COVID-19. Застосування вітаміну D₃ входить до багатьох протоколів ведення пацієнтів із COVID-19. Так, вітамін D₃ рекомендовано (Critical care COVID-19 Menagement protocol, 28.09.2020):

- у профілактичних дозах – 1000-3000 МО щодня;
- у разі легкого перебігу COVID-19 – 2000-4000 МО щодня;
- у разі середньотяжкого і тяжкого перебігу COVID-19 – 20000-60000 МО одноразово, після цього – 20000 МО щотижня до виписки зі стаціонару (доза корегується залежно від початкового рівня вітаміну D₃ в пацієнта).

На сучасному фармацевтичному ринку України препарати вітаміну D₃ представлені компанією Polpharma (Польща) під торговою назвою **Аквадетрим®** і **Олідетрим**.

Для підвищення ефективності лікування і профілактики загострень захворювань застосовують по 4000 МО щодня протягом 30-45 днів із подальшим переходом на підтримувальне дозування по 1000-2000 МО щоденно 2-3 курси на рік по 30 днів.

Дітям від 2 тиж до 6 років життя: **Аквадетрим®** або **Олідетрим Кідс** – 2-8 крапель на добу.

Дітям від 7 років і дорослим: **Олідетрим** 1000, 2000, 4000 – 1-2 капсули на добу.

Варто зазначити, що для тих, хто страждає на АЗ, важливим моментом є також підтримання нормальної мікрофлори кишечника, адже вона відіграє ключову роль у належному функціонуванні імунної системи і слугує первинним бар'єром для проникнення патогенів і алергенів. Вплив нормальної мікрофлори кишечника на імунітет полягає в знищенні патогенних мікроорганізмів (у конкуренції за їжу виділяє спеціальні протеїни для знищення патогенів). До того ж мікробіом кишечника:

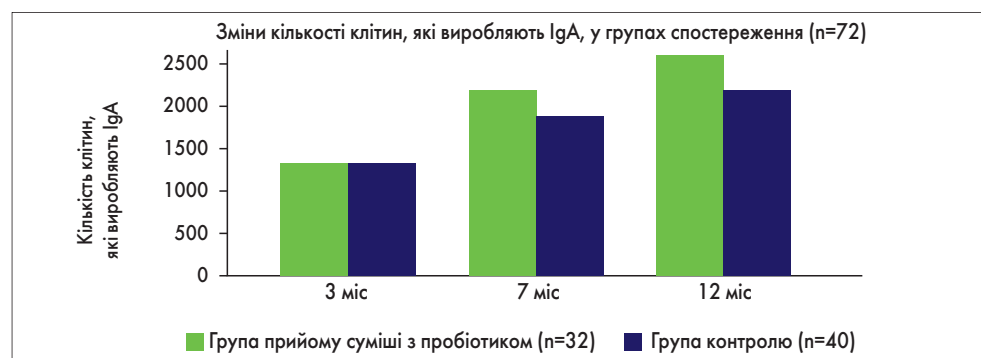
- стимулює локальний імунітет і робить слизову оболонку непроникною для патогенів унаслідок підвищення вироблення слизу і секреторних імуноглобулінів (IgA);
- стимулює системний імунітет завдяки підвищенню кількості Т-лімфоцитів;
- зменшує вираженість запальних процесів унаслідок зменшення виділення запальних ферментів (Yasmin Belkaid et al., 2014).

Мікробіом кишечника – один із найбільших органів людини, який розвивається з моменту народження дитини і зазнає виражених змін упродовж людського життя. Порушення в мікробіомі кишечника позначаються на функціонуванні всього організму.

Так, кишкова мікрофлора задіяна в процесі травлення – розщеплює харчові волокна, бере участь в обміні жовчних кислот і ферментів; синтезує корисні речовини – вітаміни групи В, К, амінокислоти, жирні кислоти; захищає від інфекції – підвищує створення Ig і інтерферону, фагоцитоз, пригнічує патогенну флору; знешкоджує токсини – нейтралізує екзотоксини, небезпечні продукти обміну речовин; бере участь в обмінних процесах, зокрема в нейроендокринній регуляції імунітету, нервової та ендокринної систем.

Порушення складу мікрофлори можна розділити на:

- кишкові – діарея, чергування закріпів і діареї, метеоризм, відрижка, неприємний присмак у роті, порушення

Рис. 5. Вплив *Lactobacillus GG* на імунну відповідь

Довідка ЗУ

Препарат **Аквадетрим®** – унікальна форма випуску вітаміну D₃ на основі наноміцел, створена за допомогою емульгатору Кремофор – поліетоксильована форма рицинової олії, здатна солюбілізувати жиророзчинні вітаміни. Завдяки такій унікальній структурі препарат містить готову для засвоєння в кишечнику форму вітаміну D₃, яка не потребує участі жовчних кислот. Отже, застосування препарату **Аквадетрим®** не асоційоване з одночасним уживанням жирної їжі. Міцельований розчин препарату демонструє хорошу засвоюваність вітаміну D у будь-якій віковій групі пацієнтів, із мінімальною залежністю від харчування, застосування інших лікарських препаратів і функціонального стану печінки. **Аквадетрим®** – водорозчинна форма вітаміну D₃ для перорального застосування (1 мл розчину містить холекальциферолу 15000 МО, тобто 1 крапля – 500 МО).

Олідетрим Кідс (флакон об'ємом 10 мл, що містить 61 дозу продукту, 1 крапля містить 600 МО холекальциферолу), який можна застосовувати у дітей віком від 0 до 6 років; **Олідетрим** (м'які желатинові капсули вітаміну D₃, доступні в дозуваннях 1000, 2000, 4000 МО).

всмоктування поживних речовин, синдром низької толерантності до гістаміну;

- позакишкові – схильність до ГРВІ і дерматозів, прояви алергічних реакцій, ознаки інтоксикації (слабкість, відсутність апетиту, безпричинна субфебрильна температура тіла).

Отже, сприяти покращанню імунної відповіді організму можна застосовуючи препарати, які містять *Lactobacillus GG*. Так, результати фінського рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження впливу пробіотиків із *Lactobacillus GG* на дозрівання імунної системи в немовлят на ранньому штучному вигодовуванні (n=72) показують, що група дітей, які отримували пробіотик *Lactobacillus GG*, мала рівень IgA на 13% вищий за такий у дітей із групи плацебо (Rautava S. et al., 2006) (рис. 5).

Ще одне фінське рандомізоване плацебо-контрольоване мультицентрове дослідження впливу пробіотика з *Lactobacillus GG* на частоту й тяжкість перебігу гострої респіраторної інфекції (ГРІ) (n=571) продемонструвало зменшення ризику розвитку ускладнень ГРІ в групі

прийому препарату, якщо порівняти з групою контролю (n=252). Наприклад, ризик розвитку гострого отиту зменшився на 22%, гострого синуситу – на 14%, гострого бронхіту – на 10%, необхідність у призначенні антибактеріальних препаратів знизилася на 18% (Hatakka K. et al., 2001).

Вітчизняний фармацевтичний ринок пропонує синбіотик **Ацидолак** виробництва польської компанії Polpharma, який містить два активні компоненти: *Lactobacillus rhamnosus GG* 4x10⁹ (4 млрд) КУО і фруктоолігосахариди (пробіотик). Форма випуску – саше. Режим прийому препарату – по 1-2 саше на добу впродовж 2-3 тижнів.

Застосування цього препарату в дітей необхідне для підтримання нормальної мікробіоти кишечника, що є однією із задач профілактики ГРІ та її ускладнень, загострень АЗ і проблем, спричинених недостатністю ферменту діаміноксиди.

Підготувала Катерина Рихальська



Актуальність антигістамінних препаратів у рамках сучасних протоколів лікування алергічного риніту

Прояви алергічного риніту (АР) знайомі майже кожній людині. Чхання, свербіж, закладеність носа і ринорея стають причиною значного дискомфорту, особливо у весняно-осінній період. У статті розглянуті найбільш ефективні та безпечні препарати для усунення симптомів АР та алгоритм надання допомоги пацієнтам із цим захворюванням відповідно до сучасних настанов ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт і його вплив на астму, 2019 р.).

Ключові слова: алергічний риніт, лікування, MACVIA, MASK, GRADE, ARIA, візуально-аналогова шкала, антигістамінні препарати

Алергічний риніт є глобальною проблемою національних систем охорони здоров'я, адже поширеність цього захворювання, за різними даними, становить 15-25%. Носові та очні симптоми АР відчутно погіршують якість життя пацієнтів і зменшують продуктивність роботи й навчання. На сьогодні для усунення проявів АР найчастіше використовують антигістамінні препарати (АГП) (82,69%) та інтраназальні кортикостероїди (ІКС) (86,54%) (Passali D., 2018). Однак, з огляду на симптоми, які чинять значний негативний вплив на якість життя, пацієнти більш прихильні до терапії пероральними

препаратами, а саме – пероральними АГП (ПАГП), які й досі посідають одне з провідних місць у комплексній терапії АР (Bousquet J., 2020).

ПАГП дають можливість позбутися свербіжу в носі, чхання, ринореї і супутніх очних симптомів, блокуючи дію медіатора запалення гістаміну. Дія інтраназальних АГП (ІАГП) подібна до такої ПАГП, однак перші ефективні також у зменшенні закладеності носа. Полегшення симптомів АР є надзвичайно важливим, оскільки було показано, що в 62% пацієнтів захворювання значуще впливає на їхнє повсякденне життя,

а в майже 80% хворих спостерігають порушення сну і, як наслідок, – значну втомлюваність і зниження працездатності (Scarupa M.D., 2005).

ІКС мають потужну місцеву протизапальну дію, яка позитивно впливає на набряк слизової оболонки, зменшуючи ринорею і закладеність носа, однак на тлі застосування ІКС частими побічними ефектами є місцеве подразнення та епістаксис. Складність застосування цього класу лікарських засобів полягає в меншій прихильності пацієнтів до терапії через те, що для досягнення

Таблиця 1. Класифікація методів лікування АР

Лікування	Препарати
T1	Неседативні Н ₁ -АГП (перорально, інтраназально або кон'юнктивально), АЛР або кромони (інтраназально або кон'юнктивально)
T2	ІКС
T3	ІКС + азеластин інтраназально
T4	Перорально КС коротким курсом і додаткове лікування
T5	Розглянути доцільність направлення пацієнта до вузького спеціаліста та проведення АСІТ

Примітки: АЛР – антагоністи лейкотрієнових рецепторів; ІКС – інтраназальні кортикостероїди; АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія.

Таблиця 2. Рішення консенсусу в разі різних клінічних сценаріїв

Частина 1: Підхід до лікування				
	Оцінка за ВАШ	Фенотип	Лікування	Консенсус
1	≥5	САР або ПАР	Так	Крок вище
2	≥2 до <5	САР	Так	Продовжуйте лікування
3	<2	САР	Так	Крок нижче
4	≥2 до <5	ПАР	Так	Продовжуйте лікування або крок вгору
5	<2	ПАР	Так	Крок нижче
6	≥5	САР	Ні	Розпочніть
7	≥5	ПАР	Ні	Розпочніть
8	<5	САР або ПАР	Ні	Розпочніть
Частина 2: Специфічне лікування, крок вгору				
	Поточне лікування	Крок вище	Коментар	
9	T1	T2 або T3		
10	T2	T3	Розгляньте T5#	
11	T3	T3 + T4*	Розгляньте T5#	
12	T1 + T2	T3	Розгляньте T5#	
13	T1 + T3	T3 + T4*	Розгляньте T5#	
14	T1 + T3	T3 + T4		
15	T5 + ВАШ ≥ 5	T5 + T>2 або T3		
16	T5 + ВАШ ≥ 2 до <5	T5 + T1, T2 або T3	T5 + T2 або T3, якщо є закладеність носа	
17	T5 + T1	T5 + T2 або T3		
18	T5 + T2	T5 + T3		
19	T5 + T3	Продовжуйте	Розгляньте доцільність направлення пацієнта до вузького спеціаліста	
Частина 3: Специфічне лікування, крок униз				
	Поточне лікування	Крок униз	Коментар	
20	T3	T2 або T1	T2, якщо є закладеність носа	
21	T2	T1	Продовжуйте T2, якщо є закладеність носа	
22	T1	Припиніть лікування	Немає контакту з алергеном	
23	T1	Продовжуйте лікування	Контакт з алергеном	
24	T1 + T2	T1 або T2	T2, якщо є закладеність носа	
25	T1 + T3	T1 або T3	T3, якщо є закладеність носа	
26	T2 + T3	T2 або T3		
27	T5 + T3	T5 + T1 або T1	T5 + T2, якщо є закладеність носа	
28	T5 + T2	T5 + T1	Продовжуйте застосовувати T5 + T2, якщо є закладеність носа	
29	T5 + T1	T5	Немає контакту з алергеном	
30	T5 + T1	T5 + T1	Контакт з алергеном	
31	T5	T5	До кінця курсу	
Частина 4: Початок лікування				
	Пацієнти	Лікування	Консенсус	Коментар
32	IAP; ВАШ ≥5	Немає	T1, T2 або T3	T2 або T3, якщо є закладеність носа
33	ПАР; ВАШ ≥5	Немає	T2 або T3	
34	IAP або ПАР; ВАШ <5	Немає	T1, T2 або T3	T2 або T3, якщо є закладеність носа
Примітки: T1 – АГП (ПО чи ІН або у вигляді очних крапель), АЛР або кромони (інтраназальні препарати або очні краплі); T2 – ІКС; T3 – ІКС + ІАГП; T4 – оральний КС; T5 – розгляньте направлення пацієнта до вузького спеціаліста або призначення АСИТ. * – короткий курс (3–7 днів); # – якщо оцінка за ВАШ залишається ≥ 5/10.				

Примітки: T1 – АГП (ПО чи ІН або у вигляді очних крапель), АЛР або кромони (інтраназальні препарати або очні краплі); T2 – ІКС; T3 – ІКС + ІАГП; T4 – оральний КС; T5 – розгляньте направлення пацієнта до вузького спеціаліста або призначення АСІТ. * – короткий курс (3–7 днів); # – якщо оцінка за ВАШ залишається ≥ 5/10.

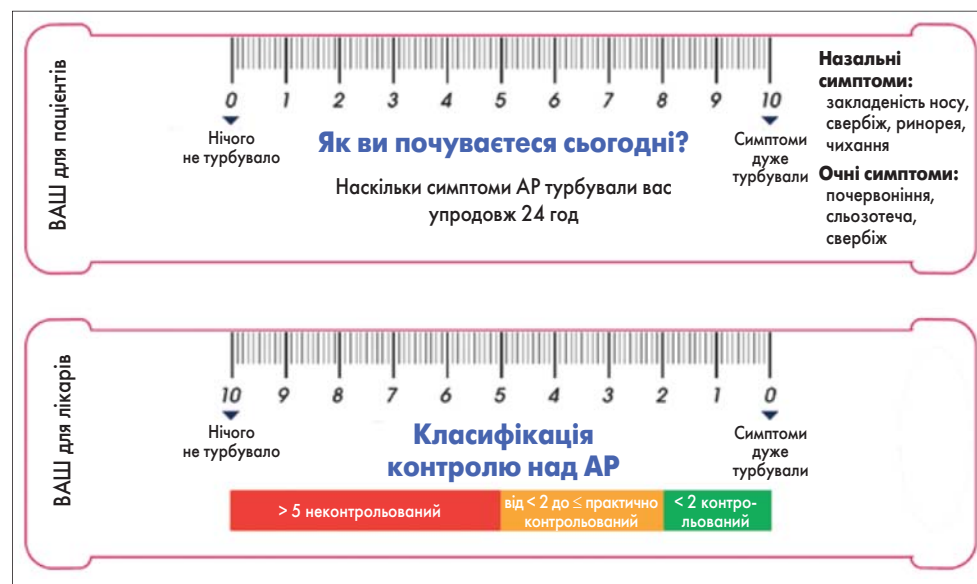


Рис. 1. ВАШ для пацієнтів і лікарів (Adam J. Sybilski, 2018)

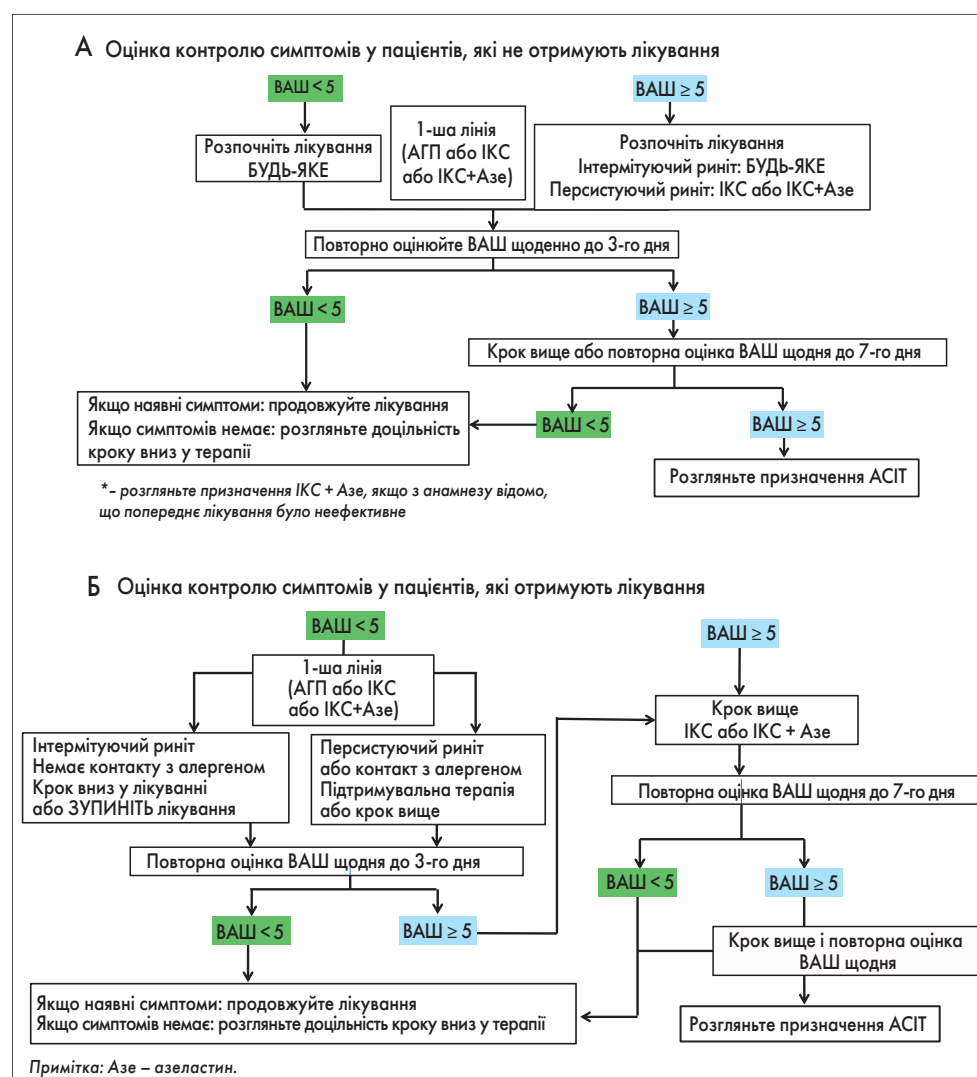


Рис. 2. Оновлені алгоритми ведення пацієнтів з АР залежно від індексу ВАШ (підлітки й дорослі), ARIA 2019

максимального ефекту зазвичай потрібно 1–2 тиж постійного використання препарату (Kuna P., 2013).

Оновлення рекомендацій ARIA

Нові рекомендації ARIA для АР за системою GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Робоча група з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій) і доказами, отриманими в умовах рутинної клінічної практики, базуються на поетапному підході до фармакотерапії АР MACVIA (Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillessement Actif – Проти хронічних захворювань для активної старості).

Керуючися цим підходом, експертна група ARIA створила покроковий алгоритм фармакологічного лікування АР (Klimek L., 2017) на основі візуальної аналогової шкали (ВАШ) (рис. 1). Такий алгоритм дає можливість відбирати пацієнтів для терапії та переходити з однієї сходинки лікування або вгору, або вниз, залежно від контролю симптомів АР (рис. 2) (Courbis A.L., 2018).

Рекомендації та огляди, в яких порівнювали препарати для лікування АР (Carr W., 2012), показали, що більшість таких препаратів має схожі ефекти (Glasy J., 2013). Однак ці рекомендації базувалися на результатах доволі невеликої кількості рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), а також використовували методику, яка не підходила для диференціації згаданих препаратів.

Для створення перегляду ARIA 2016 (Munoz-Cano R., 2018) і Параметрів клінічної практики США 2017 (Dykewicz M.S., 2017), незалежно один від одного, був використаний методологічний підхід GRADE. У рамках рекомендацій були враховані ефективність

і швидкість дії препарату в терапії середньотяжкого та тяжкого АР. За основу перегляду ARIA 2016 і Параметрів клінічної практики США 2017 було взято результати РКД, що відповідає алгоритму MACVIA, незважаючи на те що підхід GRADE пропонує використовувати всі наявні докази (Brozek J.L., 2011).

Відповідно до загальних рекомендацій на основі GRADE ARIA 2016 (Brozek J.L., 2016) пацієнтам із сезонним АР (САР) рекомендують призначати комбінацію ІКС плюс ПАГП або комбінацію ІКС плюс ІАГП, однак вибір лікування залежить від уподобань пацієнта. Пацієнтам із цілорічним АР (ЦАР) замість комбінації ІКС і ПАГП рекомендують застосовувати лише ІКС, або, що краще, ІКС разом із ІАГП.

У Параметрах клінічної практики США 2017 (Dykewicz M.S., 2017) для початку терапії назальних симптомів при САР у пацієнтів старше 12 років призначають монотерапію ІКС, а не комбінацію ІКС плюс ПАГП; пацієнтам старше 15 років також рекомендують призначати ІКС, а не АЛР. У разі АР середньої тяжкості і тяжких симптомів можуть бути рекомендовані комбінації ІКС і ІАГП.

Мобільні технології для досліджень в умовах реальної клінічної практики

Для оновлення рекомендацій ARIA Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала користуватися інструментами Mobile Health (mHealth) (mHealth, 2019). Тому комісія використовувала інформаційно-комунікаційну технологічну систему MASK (Mobile Airways Sentinel Network), яка дала можливість отримати дані про досліджувані препарати в умовах клінічної практики (Sleurs K., 2019). Ця програма є у вільному доступі, вона допомагає пацієнтам приймати рішення щодо самостійного лікування

на основі запропонованого лікарем плану. Програма містить перелік усіх доступних у регіоні ліків і ВАШ, що дає можливість оцінити контроль симптомів АР.

Завдяки MASK було проведено два дослідження за участю понад 9 тис пацієнтів із 22 країн (Bedard A., 2019). На основі щоденної оцінки лікування експерти дійшли висновку, що велика кількість пацієнтів не дотримуються призначеного лікування і рекомендацій лікаря (Menditto E., 2019) та віддають перевагу самолікуванню (Bedard A., 2019). Більшість пацієнтів використовують один лікувальний засіб за умови оптимального контролю симптомів, а інші препарати приймають за потреби в разі симптомів із субоптимальним рівнем контролю. Якщо симптоми неконтрольовані, пацієнти починають хаотично змінювати терапію до досягнення клінічного поліпшення. Цікаво, що й самі лікарі, коли хворіють на АР, поведуть себе аналогічно (Bedard A., 2019).

Обмеження MASK

Через те що дослідження за допомогою MASK базується на власних даних учасників, воно не позбавлене недоліків: упереджене ставлення до оцінки симптомів та ефективності лікування, обмеження необхідної інформації про пацієнта, неправильна класифікація отриманих результатів. До того ж користувачі додатків не можуть відображати всіх пацієнтів з АР. Діагноз «алергічний риніт» при використанні мобільних технологій виставляє не лікар, тому пацієнти могли не знати про наявність у себе захворювання, маючи його прояви, або, навпаки, приписати собі АР, маючи іншу патологію.

Додаток не враховує відмінності в оцінці симптомів, освіті, віці пацієнтів і їхньої здатності користуватися

смартфоном. Також неможливо оцінити прихильність пацієнта до лікування і дізнатися, чи не використовувала особа інші ліки додатково.

Проте мобільні технології стають важливим інструментом для кращого розуміння і лікування АР, надаючи нову інформацію, раніше недоступну (Caimmi D., 2017).

Оновлений алгоритм ARIA

Завдяки новим даним експертна група ARIA мала можливість переглянути наявний алгоритм надання допомоги. Після його оновлення експерти ARIA також узгодили класифікацію різних методів лікування АР (табл. 1) (Courbis A.L., 2018).

Основний алгоритм ARIA не потребував особливих оновлень, а покроковий підхід до лікування АР не втратив своєї актуальності (Bousquet J., 2016). Однак деякі кроки були додатково оцінені з огляду на нові докази (табл. 2) (Courbis A.L., 2018).

Висновки

Таким чином, АГП, відповідно до оновлених рекомендацій ARIA, не втрачають своїх позицій у лікуванні АР і є препаратами першої лінії як у пацієнтів, які ще не лікувалися, так і в тих, хто вже отримує терапію. АГП забезпечують швидкий початок дії, ефективно зменшують симптоми АР і допомагають покращити якість життя пацієнтів.

Реферативний переклад статті Jean Bousquet et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, January 2020

Підготувала **Анастасія Романова**

Повну версію див. на сайті: <https://www.jacionline.org>



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

Алерзин
Левосетиризин
Краплі оральні, розчин
5 мг/мл
по 20 мл

Алерзин
5 мг
Левосетиризин
7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

Алерзин
5 мг
Левосетиризин
14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ПОКАЗАННЯ*

• Алергічний риніт

• Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

Дорослі та діти старші 6 років:

**5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу**

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

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. РП. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного 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. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс. 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

Кортикостероидная терапия COVID-19-ассоциированной пневмонии

Разъяснения к пониманию современных протоколов

История развития клинической медицины характеризуется длительной борьбой конкурирующих гипотез. Особенно активна борьба в период, когда не проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ). Тогда главная опора гипотетических взглядов – конкуренция мнений, порой диаметрально противоположных и острых. В то же время нет никакого сомнения, что каждая гипотеза может быть продвинута в результате РКИ и аналитической работы ученых, готовых ее принять, отстаивать и внедрять. В результате на этапе своего становления практические рекомендации трансформируются в законченную форму благодаря метаанализу. Все эти сложности не обошли стороной и COVID-19. В период пандемии практические рекомендации по применению препаратов находятся еще на различных этапах своей доказательности, а образовательный и организационный уровень медицинского сообщества позволяет применять их на основании одной лишь профессиональной интуиции. И чего греха таить, такие действия в авантаже отечественной практической деятельности более всего близки к стилю грубого эмпирического мышления. Это в полной мере касается системных кортикостероидов (СКС), использование которых при COVID-19 противоречиво, назначаемые дозы далеки от протокольных, а осложнения налицо (гипокортицизм, острая стероидная миопатия, гипергликемия, сепсис и др.). Словом, мы в значительной степени бредем в темноте при ковидном процессе. Более того, мы всё еще не можем полноценно лечить различные вирусные инфекции.



Э.М. Ходош

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV, MERS-CoV, кортикостероиды, кортикостероидная терапия, пневмония, исследования, протоколы, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, оксигенация

Известно, что СКС на вирусы влияют не напрямую, а через противовоспалительные и иммунодепрессивные механизмы, чтобы минимизировать ущерб, наносимый многим органам и системам. Противовоспалительная активность СКС объясняется подавлением провоспалительных генов посредством передачи сигнала стероидными рецепторами. СКС подавляют передачу сигналов ядерного транскрипционного фактора-κВ (NF-κB) и дополнительно ингибируют транскрипцию и трансляцию воспалительных факторов.

Таким образом, противовоспалительный механизм является основой для использования СКС при различных заболеваниях, включая бактериальную или вирусную пневмонию [1].

СКС уже использовались во время вспышек коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), хотя доказательства пользы не были четко установлены и полны противоречивых выводов [2, 3].

Применение СКС во время пандемии COVID-19 основано на генетической гомологии возбудителя с коронавирусами SARS и MERS, то есть на сопоставимости их частей, обусловленной общностью происхождения. Хотя они не идентичны, необходимость стандартизированного лечения заставляет врачей всего мира использовать СКС в качестве дополнения к различным методам лечения.

В целом СКС могут модулировать опосредованное воспалением острое повреждение легких и тем самым снижать прогрессирование дыхательной недостаточности и риск смерти.

В начале пандемии COVID-19 рекомендации в отношении СКС были неоднозначными. В рекомендациях кампании Surviving Sepsis Campaign для COVID-19, опубликованных в марте 2020 года, содержится слабая рекомендация по использованию СКС у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), которым требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Однако при этом было указано, что некоторые члены экспертной группы предпочитают воздержаться от рекомендаций до тех пор, пока доказательства качества не станут более доступными и убедительными. Руководство Американского общества инфекционных заболеваний, опубликованное в апреле 2020 года, также содержит слабые рекомендации по применению СКС, за исключением пациентов с COVID-19 и ОРДС, проходящих лечение в рамках клинических испытаний [4].

В пресс-релизе от 16 июня 2020 года, где сообщалось о результатах британского исследования RECOVERY, существующий подход к лечению и изучению пациентов с COVID-19 претерпел серьезные изменения. В этом большом открытом РКИ с участием 6425 пациентов (2104 рандомизированных для получения дексаметазона и 4321 – стандартной терапии) лечение дексаметазоном (6 мг/сут в течение 10 дней) снизило смертность на одну треть у пациентов на ИВЛ (29,3 против 41,4% соответственно; относительный риск (ОР) 0,64 [95% ДИ 0,51-0,81]) и на одну пятую – у больных, получавших дополнительный кислород (23,3 против 26,2% соответственно; ОР 0,82 [95% ДИ 0,72-0,94]), по сравнению с обычным лечением. Однако у пациентов, не получавших респираторной поддержки, пользы отмечено не было (ОР 1,19 [95% ДИ 0,91-1,55]), и нельзя было исключить возможность большего вреда [5].

2 сентября 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила временные рекомендации по применению дексаметазона и других СКС для лечения COVID-19. Документ был разработан группой специалистов ВОЗ, а также международных экспертов и исследователей и основан на фактических данных, полученных в ходе семи клинических испытаний. Он содержит две рекомендации:

- ВОЗ настоятельно рекомендует пероральное или внутримышечное введение СКС (дексаметазона, гидрокортизона или преднизона) для лечения пациентов с тяжелой и критической формами COVID-19.
- ВОЗ не рекомендует применять СКС у пациентов с нетяжелой формой COVID-19, кроме случаев, когда пациент уже принимает данный препарат для лечения другого заболевания.

Рекомендованный режим приема и продолжительность курса – 1 раз в сутки на протяжении 7-10 дней. Суточная доза дексаметазона составляла 6 мг, что эквивалентно 160 мг гидрокортизона (то есть по 50 мг каждые 8 ч или по 100 мг каждые 12 ч), 40 мг преднизона, 32 мг метилпреднизолона (8 мг каждые 6 ч). Продолжительность действия и частота приема обусловлены фармакокинетикой СКС, в частности периодом полувыведения. Так, СКС длительного действия является дексаметазон, поскольку период его полувыведения составляет 36-72 ч, что дает возможность применять его 1 раз в сутки [6].

К СКС средней продолжительности действия относятся преднизон и метилпреднизолон, период их полувыведения находится в диапазоне между 12 и 36 ч, что дает возможность применять эти препараты 1 или 2 раза в сутки. СКС короткого действия является гидрокортизон, период полувыведения которого составляет 8-12 ч, что позволяет вводить его в 2-4 приема ежедневно. Гидрокортизон обычно

используется для лечения септического шока у пациентов с COVID-19.

В отличие от других СКС, ранее изучавшихся у пациентов с ОРДС, дексаметазон не обладает минералокортикоидной активностью и, следовательно, оказывает минимальное влияние на баланс натрия и объем жидкости.

В рамках исследования RECOVERY дексаметазон назначался перорально или внутривенно в дозе 6 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Известно, что по другим показаниям дексаметазон назначается и в более высоких суточных дозах в течение более продолжительного периода времени и при этом считается безопасным препаратом.

Первоначально СКС стали применяться в лечении тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом H5N1 (SARS) в Гонконге в 2002-2003 годах. Однако спланированных контролируемых исследований по изучению их эффективности не проводилось. Поэтому вопрос применения СКС и их влияния на выживаемость и продолжительность госпитализации до сих пор остается нерешенным и поэтому дискуссионным. В то же время у больных, которым назначали СКС, было четко отмечено повышение частоты возникновения осложнений, связанных с суперинфекцией метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [7].

В США около 50% больных с тяжелым течением гриппа A(H1N1), госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ), получали СКС [8]. Исследований, свидетельствующих об их эффективности, не проводилось, однако, как и в предыдущих публикациях, имеются данные о повышении частоты развития вторичных инфекций.

По мнению экспертов Великобритании, СКС не должны рутинно применяться при лечении вирусных пневмоний, за исключением случаев надпочечниковой недостаточности или тяжелой бронхиальной обструкции по той или иной причине [9]. Тем не менее их назначение в малых дозах можно рассматривать в случае наступления у пациентов септического шока и у больных с подозрением на недостаточность коры надпочечников.

По данным других зарубежных авторов, назначение СКС может быть оправдано на поздних стадиях ОРДС (позже 5-10-го дня). Так, в исследовании G.U. Meduri и соавт. [10] была показана эффективность метилпреднизолона в «стрессовых» дозах (пульс-терапия)

у больных в фибропролиферативной фазе ОРДС, что выражалось в уменьшении индекса повреждения легких и полиорганной недостаточности, а также улучшении показателей выживаемости.

Наиболее весомые и достоверные данные эффективности СКС получены в масштабном многоцентровом (25 центров) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LaSRS, проведенном группой ARDSnet, с участием 180 пациентов с ОРДС. В группе исследования больные начиная с 7-го дня заболевания получали метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 7 дней (с 7-го по 14-й день заболевания) и 1 мг/кг/сут на протяжении последующих 7 дней (с 14-го по 28-й день заболевания). В результате в группе больных, получавших СКС, отмечалось улучшение оксигенации и легочного комплаенса, а также уменьшение количества дней пребывания на ИВЛ. Однако при этом не было продемонстрировано положительного влияния приема СКС на показатели летальности и качество жизни. При более детальном анализе установлено, что у больных, которым терапию начинали с 7-го по 13-й день от начала заболевания, наблюдалась стойкая тенденция к улучшению результатов, а больные, получавшие метилпреднизолон начиная с 14-х суток заболевания, умирали достоверно чаще, чем в группе плацебо [11].

Фактические данные применения СКС для лечения COVID-19 основаны на работе комиссии по подготовке рекомендательного документа, рассматривающего 2 метаанализа, в которых были объединены результаты 8 РКИ (n=7184). Кроме того, в основу обсуждения комиссии легли опубликованные результаты 2 других метаанализов, объединивших данные о безопасности применения СКС в популяциях пациентов, отличных от изучаемой, но соответствующих ей по важным параметрам. После обобщения фактических данных сделан вывод о том, что прием СКС, по-видимому, приводит к снижению показателя 28-дневной смертности у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 (средняя степень убедительности доказательных данных; 7 исследований, 1703 пациента; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,91; величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 87 случаев на 1 тыс пациентов; 95% ДИ 124-41), а также у пациентов с тяжелым течением заболевания (средняя степень убедительности данных; 1 исследование, 3883 пациента; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,92; величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 67 случаев на 1 тыс пациентов; 95% ДИ 100-27).

В то же время применение СКС у пациентов с не тяжелым течением COVID-19 может повышать риск летального исхода (низкая степень убедительности данных; 1 исследование, 1535 пациентов; ОР 1,22; 95% ДИ 0,93-1,61; величина абсолютного эффекта: увеличение смертности на 39 случаев на 1 тыс пациентов; 95% ДИ 12-107). Кроме того, применение СКС, по-видимому, снижает потребность в инвазивной ИВЛ (средняя степень убедительности данных, 2 исследования, 5481 пациент; ОР 0,74; 95% ДИ 0,59-0,93). С другой стороны, на фоне указанного снижения смертности у пациентов с тяжелым течением заболевания вред крайне мал [4].

17 июля 2020 года комиссия рассмотрела фактические материалы, полученные в ходе 8 РКИ (n=7184), в которых сравнивалось применение СКС и стандартное лечение COVID-19. В самом масштабном из 7 исследований, RECOVERY [6], изучалось влияние применения дексаметазона в дозировке 6 мг/сут на протяжении не более 10 дней у 6425 госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве, а данные о смертности были представлены в разбивке по подгруппам (тяжелое и нетяжелое течение). К моменту рандомизации 16% пациентов получали респираторную поддержку в виде инвазивной вентиляции легких либо находились на экстракорпоральной мембранной оксигенации; 60% находились на оксигенации (с применением неинвазивной вентиляции или без нее); 24% не получали ни одного из этих видов помощи. Данные 7 других менее масштабных исследований охватывали 63 случая пациентов без крайне тяжелого состояния и порядка 700 пациентов, находившихся в крайне тяжелом состоянии. Следует отметить, что в разных исследованиях определение крайне тяжелого течения заболевания отличалось. Набор в последнее исследование проходил до 9 июня 2020 года, и из всех

пациентов около четырех пятых находились на инвазивной вентиляции легких; почти 50% были рандомизированы в группу лечения СКС и 50% — в группу, не получавшую СКС. Имели место следующие схемы лечения СКС: метилпреднизолон по 40 мг каждые 12 ч на протяжении 3 дней, затем по 20 мг каждые 12 ч на протяжении 3 дней (GLUCOVID) [12]; дексаметазон в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем в дозе 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (2 исследования, DEXA-COVID, CoDEX) [13]; гидрокортизон в дозе 200 мг ежедневно в течение 4-7 дней, затем в дозе 100 мг ежедневно в течение 2-4 дней, затем в дозе 50 мг ежедневно на протяжении 2-3 дней (1 исследование, CAPE-COVID) [14]; гидрокортизон в дозе 200 мг ежедневно в течение 7 дней (1 исследование, REMAP-CAP) [15]; метилпреднизолон по 40 мг каждые 12 ч в течение 5 дней (1 исследование, Steroids-SARI) [16] [6, 12-16].

Семь исследований проходили в пределах только одной страны (Бразилия, Китай, Дания, Франция, Испания), а исследование REMAP-CAP проводилось в международном масштабе (набор участников осуществлялся в 14 странах Европы, а также в Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Саудовской Аравии и Великобритании). Смертность на 28-й день после рандомизации регистрировали во всех исследованиях, за исключением двух, в одном из которых этот показатель зафиксирован на 21-й день, а в другом — на 30-й. В одном из исследований (GLUCOVID, n=63) данные о смертности не были представлены в разбивке по подгруппам, в связи с чем комиссия приняла к рассмотрению только те данные, которые относились к исходам ИВЛ. Результаты еще одного исследования, опубликованные 12 августа 2020 года (MetCOVID), отражают рандомизацию госпитализированных пациентов с подозрением на заражение вирусом SARS-CoV-2; в эти результаты, в качестве дополнения, были включены опубликованные материалы проспективного метаанализа, так как исследование было зарегистрировано после выполнения поиска в регистрах клинических испытаний. В дополнении было отмечено, что включение этих сведений улучшает согласованность данных и не оказывает существенного влияния на результаты исследования.

В опубликованных ВОЗ 2 сентября 2020 года рекомендациях для врачей и руководителей органов здравоохранения относительно использования СКС при лечении пациентов с COVID-19 предлагается назначать СКС больным с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Пациентам же с более легкой формой COVID-19 назначать СКС не рекомендуется не только из-за отсутствия пользы такого лечения, но и ввиду повышенного риска осложнений. Лечение должно осуществляться под наблюдением врача. Указанные рекомендации были составлены в сотрудничестве с некоммерческой организацией Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC), которая оказывала методическую поддержку по разработке и распространению рекомендаций в отношении использования лекарственных средств для лечения пациентов с COVID-19.

Работа над рекомендациями началась 22 июня 2020 года после публикации предварительных выводов исследования RECOVERY, касающихся эффективности применения СКС. Для получения дополнительной доказательной базы ВОЗ в партнерстве с учеными, работающими в рамках 7 клинических исследований, посвященных СКС, выполнила метаанализ полученных учеными результатов. Это позволило дополнить данные исследования RECOVERY и собрать информацию, необходимую для подготовки рекомендаций [17].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование гидрокортизона в сравнении с плацебо у пациентов с подтвержденным или подозреваемым COVID-19 с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), поступивших в ОИТ (проводилось во Франции).

Схема лечения включала непрерывную инфузию гидрокортизона по 200 мг/сут до 7-го дня, с последующим снижением дозы до 100 мг/сут в течение

4 дней, а затем до 50 мг/сут в течение 3 дней. Общая продолжительность лечения составила 14 дней. Пациентов, у которых к 4-му дню отмечалось клиническое улучшение, переводили на более короткий 8-дневный режим. В испытание было включено исходное исследование СКС (CAPE COD), предназначенное для оценки терапии гидрокортизоном у тяжелобольных пациентов с внебольничной пневмонией. Планируемый размер выборки составлял 290 участников, но включено было только 149, поскольку работу досрочно прекратили после публикации результатов исследования RECOVERY.

Интерпретация. По сравнению с плацебо гидрокортизон не снижал неэффективность лечения (определяемой как смерть или постоянная респираторная поддержка) на 21-й день у пациентов ОИТ с COVID-19 и ОДН. Поскольку исследование было досрочно остановлено, трудно сделать выводы об эффективности и безопасности терапии гидрокортизоном. Начальные дозы гидрокортизона, использованные в исследовании CAPE COVID, были немного выше, чем доза дексаметазона 6 мг, примененная в исследовании RECOVERY. Дозу гидрокортизона подбирали в соответствии с клиническим ответом [18].

Многоцентровое РКИ дексаметазона по сравнению со стандартным лечением у пациентов, поступивших в ОИТ (проводилось в Бразилии).

Исследование, проведенное в 41 ОИТ в Бразилии, оценивало использование дексаметазона внутривенно (по 20 мг/сут в течение 5 дней, затем по 10 мг/сут в течение 5 дней или до выписки из ОИТ) плюс стандартное лечение пациентов с COVID-19 и ОРДС средней и тяжелой степени тяжести по сравнению с одним только стандартным лечением. В испытание были включены пациенты, получавшие ИВЛ в течение 48 ч после достижения критериев умеренного и тяжелого ОРДС (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода $[PaO_2: FiO_2] \leq 200$ мм рт. ст.

Интерпретация. По сравнению с только стандартным лечением дексаметазон в более высокой дозе, чем в исследовании RECOVERY, плюс стандартная помощь увеличили количество дней жизни без ИВЛ в течение 28 дней наблюдения у пациентов с COVID-19 от умеренной до тяжелой степени тяжести. При ОРДС дексаметазон не был связан с повышенным риском нежелательных явлений. Более одной трети рандомизированных в группу только стандартной медицинской помощи также получали СКС, однако невозможно определить их влияние на общие результаты исследования [19].

Metcovid – двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое РКИ сравнения метилпреднизолона с плацебо у госпитализированных пациентов с подтвержденной или подозреваемой пневмонией COVID-19 (проводилось в Бразилии).

Оценивалось использование краткосрочного курса метилпреднизолона (в дозе 0,5 мг/кг 2 р./сут в течение 5 дней) в качестве дополнительной терапии у госпитализированных пациентов по сравнению с плацебо.

Интерпретация. Применение метилпреднизолона в дозе 0,5 мг/кг дважды в сутки сроком до 5 дней не привело к снижению 28-дневной смертности. Как показал ретроспективный анализ подгрупп, смертность у лиц старше 60 лет была ниже в группе метилпреднизолона по сравнению с группой плацебо. В исследовании метилпреднизолон назначали в дозе, рассчитанной в зависимости от веса пациента, что примерно вдвое превышало эквивалентную дозу дексаметазона, использованную в исследовании RECOVERY. Продолжительность лечения была

Продолжение на стр. 36.

Кортикостероидная терапия COVID-19-ассоциированной пневмонии

Разъяснения к пониманию современных протоколов

Продолжение. Начало на стр. 34.

короче: 5 дней терапии метилпреднизолоном против 10 дней терапии дексаметазоном в исследовании RECOVERY. Метилпреднизолон – СКС промежуточного действия с более коротким периодом полувыведения, чем дексаметазон. Наконец, среднее время от появления симптомов до приема СКС в этом исследовании было примерно на 5 дней дольше, чем в исследовании RECOVERY [20].

Метаанализ эффективности СКС для лечения тяжелобольных пациентов с COVID-19.

Осуществленный ВОЗ метаанализ включал объединенные результаты 7 РКИ эффективности СКС у 1703 тяжелобольных пациентов с COVID-19, которые были участниками испытаний, проведенных в 12 странах с 26 февраля по 9 июня 2020 года. В ходе исследований 678 пациентов получали СКС (дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон), а 1025 – стандартную помощь или плацебо. 1559 (91,5%) пациентов находились на ИВЛ. Средний возраст больных составлял 60 лет (IQR 52–68 лет); женщин было 488 (28,7%). В 6 испытаниях, в которых были представлены данные об использовании вазоактивных препаратов, 47,0% пациентов принимали препараты при рандомизации. Смертность оценивалась через 28 дней (5 испытаний), 21 день (1 испытание) и 30 дней (1 испытание).

Интерпретация. СКС снижают 28-дневную смертность у пациентов с COVID-19 без опасений по поводу безопасности. Поскольку данные большинства участников (59%) в этом метаанализе были взяты из исследования RECOVERY, вполне вероятно, что наблюдаемые преимущества в основном были связаны с дексаметазоном – СКС, используемым в исследовании RECOVERY [21, 22].

RECOVERY – многоцентровое РКИ дексаметазона в сравнении со стандартным лечением у госпитализированных больных.

Это продолжающееся многоцентровое открытое адаптивное исследование, спонсируемое Национальной службой здравоохранения Великобритании. Соответствующих критериям участников рандомизировали для получения одного из нескольких возможных вариантов лечения COVID-19, а также стандартного или только стандартного лечения. В одной группе исследования дексаметазон в суточной дозе 6 мг назначали перорально или внутривенно в течение 10 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступило раньше. Первичной конечной точкой исследования была смертность от всех причин через 28 дней после рандомизации. Вторичные конечные точки включали время до выписки из больницы, смертность от конкретных причин, потребность в трансплантации почек, значимую сердечную аритмию, а также получение и продолжительность вентиляции. Предварительный анализ включал 6425 участников: 2104 участника из группы дексаметазона плюс стандартное лечение и 4321 участник из группы только стандартной терапии.

Интерпретация. У пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалась кислородная поддержка, прием дексаметазона в дозе 6 мг/сут сроком до 10 дней снизил смертность через 28 дней. Преимущество дексаметазона было наиболее

очевидным у госпитализированных пациентов, которым выполнялась ИВЛ. Не наблюдалось положительных результатов при применении дексаметазона у пациентов, которым не требовалась кислородная поддержка [23, 24].

Многоцентровое международное РКИ, проведенное на адаптивной платформе (2016–2020).

Использовано многофакторное исследование на адаптивной платформе для внебольничной пневмонии (REMAP-CAP), в котором тестировались различные вмешательства в рамках РКИ. Целью испытания была оценка эффективности ряда вмешательств для улучшения результатов у пациентов, поступивших в реанимацию с внебольничной пневмонией, гриппом (гидрокортизон, в том числе в виде пульс-терапии, цефтриаксон, левофлоксацин или моксифлоксацин, макролид в течение 3–5 или до 14 дней, осельтамивир, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин + лопинавир/ритонавир, интерферон-β1а, тоцилизумаб, сарилумаб и др.).

Интерпретация. REMAP-COVID – это подплатформа REMAP-CAP, которая оценивает лечение, специфичное для COVID-19. СКС не привели к значительному увеличению количества дней без кислородной поддержки ни в группе фиксированных доз гидрокортизона, ни в группе пульс-терапии, хотя раннее прекращение исследования привело к ограниченным возможностям выявления различий между группами [15].

Ретроспективное когортное исследование, сравнивающее лечение с/без СКС в одной из больниц г. Шанхая (Китай).

Это ретроспективное когортное исследование пациентов с нетяжелой формой COVID-19, ассоциированной с пневмонией, и контрольной группы, подобранной по шкале согласия. В исследование были включены 475 пациентов с нетяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, госпитализированных в Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения с января по июнь 2020 года. Всем больным проводилась компьютерная томография органов грудной клетки. 55 из них получили раннюю терапию низкими дозами СКС (50 пациентам назначили метилпреднизолон по 20 или 40 мг/сут внутривенно в течение 3–5 дней, 5 пациентов получали преднизон в дозе 20 мг/сут (доза, эквивалентная метилпреднизолону в течение 3 дней). 420 больных не получали никаких СКС. 55 из 420 пациентов, с использованием шкалы согласия, были выбраны в качестве контрольной группы. Результаты исследования относятся к этим 55 парам случай-контроль. Пациенты с тяжелой пневмонией были исключены из исследования. Тяжелая пневмония определялась как характеризующаяся любым из следующих состояний: ОРДС; частота дыхания >30 в минуту; сатурация кислорода <93%; индекс оксигенации <300 мм рт. ст.; механическая вентиляция легких или шок. Пациенты, которым требовалась немедленная госпитализация в ОИТ или принимавшие СКС после прогрессирования заболевания до тяжелого, также исключались из исследования. Пациенты в тяжелом состоянии чаще требовали лечения СКС, однако их использование было связано и с повышенной смертностью при коронавирусной пневмонии [25–27].

Итак, истина существует, а целью науки и, в частности, медицины является поиск этой истины. У пациентов, особенно с тяжелым течением COVID-19, ассоциированным с пневмонией, наблюдается системная воспалительная реакция в виде повреждения паренхимы легких, что требует СКС-терапии. В то же время полная клиническая картина и окончательный терапевтический результат, включая скорость выздоровления пациентов, все еще остаются неопределенными. Обсуждаемые рекомендации составлялись на основе данных, полученных в ходе 8 неоконченных РКИ, посвященных использованию СКС при лечении данной патологии. Изучение различных исследований по СКС-терапии COVID-19, ассоциированной с пневмонией, несмотря на их досрочное прекращение и отсутствие окончательных результатов, необходимо для выбора препарата, дозы и сроков лечения, предупреждающих всевозможные осложнения. А значит, существующие отечественные протоколы и рекомендации ВОЗ следует принимать как универсальные и использовать их в любом контексте в любой стране любой системой здравоохранения.

Литература

1. Czock D., Keller F., Rasche F.M., Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61–98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634032>.
2. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) update. World Health Organization Regional Office for Europe (05.06.2013). Retrieved 2 June 2015.
3. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – United Arab Emirates (англ.). who.int. WHO (31 January 2020).
4. WHO Rapid Evaluation of Data on COVID-19 Therapy (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between systemic corticosteroid use and mortality in critically ill COVID-19 patients: a meta-analysis. JAMA. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
5. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
6. Corticosteroids for COVID-19 Living guidance 2 september 2020 World Health Organization CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Yap F.H., Gomersall C.D., Fung K.S. et al. Increase in methicillin-resistant Staphylococcus aureus acquisition rate change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol.39. – P. 511–516.
8. Jain S., Kamimoto I., Bramkey A.M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 in influenza in the United States, pril-June 2009 // N.Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1935–1944.
9. Patel M., Dennis A., Flutter C., Khan Z., Pandemic (H1N1) 2009 influenza // Br. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 104. – P. 128–142.
10. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X., Taylor E. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS – Results of a randomized controlled trial // Chest. – 2007. – Vol. 131940. – P. 954–963.
11. Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome // N.Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 154. – P. 1671–1684.
12. Horby P., Lim V.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
13. Luis Corral-Gudino, Alberto Bahamonde, Francisco Arnaiz-Revillas et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia CSH BMJ OI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>.
14. Bruno M. Tomazini, MD., Israel S. Maia, MD., MSc, Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial JAMA. 2020;324(13):1307–1316. doi:10.1001/jama.2020.17021.
15. Pierre-François Dequin, MD, PhD, Nicholas Heming, MD, PhD, Ferhat Meziani, MD, PhD et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial the CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network JAMA. 2020; 324(13):1298–1306. doi:10.1001/jama.2020.16761.
16. Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP) MJM Bonten, UMC Utrecht Clinical, 2016. Trials.gov Identifier: NCT02735707.
17. Рабочая группа ВОЗ по быстрой оценке данных по терапии COVID-19 (REACT), Sterne JAC, Murthy S. et al. Связь между приемом системных кортикостероидов и смертностью среди тяжелобольных пациентов с COVID-19: метаанализ. JAMA. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>
18. Covid-19: Hydrocortisone can be used as alternative to dexamethasone, review finds. BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3472> (Published 04 September 2020), Cite this as: BMJ 2020;370:m3472.
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [Epub ahead of print]. ...
20. Yang Z., Liu J., Zhou Y., Zhao X., Zhao K., Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020; 81 (1): e13–e20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283144>.

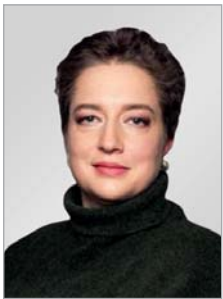
Полный список литературы находится в редакции.



COVID-19: сучасні принципи лікування і вакцинопрофілактики від провідних фахівців

Минув рік з оголошення масового локдауну в Україні, і за цей час пандемія COVID-19 внесла суттєві зміни в життя кожної людини і систему охорони здоров'я. Упродовж року медична спільнота перебувала в пошуках найбільш оптимальних і ефективних шляхів подолання пандемії. 12-13 березня 2021 року відбувся один із наймасштабніших інформаційних медичних онлайн-заходів – II Міжнародний конгрес «Pandemic STOP!», присвячений обговоренню найважливіших питань ведення хворих на COVID-19 в амбулаторних і стаціонарних умовах, проблем вакцинації, правового захисту лікаря під час пандемії тощо. Провідні закордонні і вітчизняні експерти галузі поділилися з учасниками заходу найактуальнішою інформацією і власним досвідом щодо клінічних аспектів діагностики й лікування коронавірусної інфекції.

Ключові слова: COVID-19, пандемія, коронавірусна інфекція, діагностика і лікування коронавірусної інфекції



Одна зі спікерів конгресу, лікар-інфекціоніст, медичний експерт дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (UNICEF) Катерина Булавінова (Україна), розповіла про стан проблеми з COVID-19 в Україні.

Пандемія COVID-19 серйозно вплинула на систему охорони здоров'я в нашій країні, оскільки призвела як до позитивних, так і до негативних змін. Серед позитивних експерт передусім зазначила справедливе підвищення заробітної плати і збільшення поваги населення до роботи медичного персоналу. Іще одним позитивним моментом стало покращення оснащення лікарень киснем. Раніше він здебільшого був у відділеннях реанімації, нині ж розведення кисню відбувається у стаціонарах багатьох лікарень великих міст. Кисень став доступнішим і в амбулаторній практиці: користуватися ним можуть не лише пацієнти, які потребують паліативної допомоги, усе частіше лікарі амбулаторної практики мають можливість лікувати пацієнтів із COVID-19 у домашніх умовах із використанням кисневих концентраторів.

Спікер К. Булавінова зазначила, що кількість нових захворювань на COVID-19 очевидно не відображає реальну кількість захворювань – остання є значно більшою. Проте важливішим є не абсолютне значення, а тренди захворюваності – кількість випадків захворювань збільшується щодня, тоді як кількість ліжок-місць і доступ до кисню зменшується. На жаль, і досі нема підстав стверджувати, що інфекційний контроль на тлі пандемії COVID-19 здійснюють належним чином.

Сьогодні для виявлення COVID-19 застосовують як ПЛР-тести, так і тестування на антиген. Проблема є відсутність забезпечення лікарів-ФОПів тестами на антиген, а також поширене побоювання щодо обмеженої кількості цих тестів. Спікер зазначила, що, за словами Головного державного санітарного лікаря України В.К. Ляшка, тестів достатньо і буде ще більше, тож їх необхідно широко використовувати для своєчасного виявлення нових випадків зараження на COVID-19.

Серед лікарів і пацієнтів побутує хибна думка, що тестування на COVID-19 має проводитися виключно для визначення тактики подальшого лікування. Експерт наголосила, що тестування не є ланкою терапії і здійснюється з метою своєчасної ізоляції та обмеження поширення інфекції.

Основні проблеми інфекційного контролю:

- Неповне розділення стаціонарів медичних закладів на чисту й брудну зони.
- Некоректне використання захисних масок.
- Відсутність регулярних провітрювань приміщень лікарень і поліклінік.

Усе це вкрай негативно впливає на процес вакцинації в Україні. Часто люди очікують своєї черги на вакцинацію в тісному непровітрюваному приміщенні, не дотримуючися соціально безпечної дистанції, у неправильно одягнених масках, що суттєво підвищує ризик зараження на COVID-19.

Щодо ситуації з вакцинацією від COVID-19 в Україні, спікер повідомила, що з 24 лютого по 10 березня цього року в Україні вакциновано 29 378 осіб. Багато хто з лікарів публікують у соціальних мережах дописи про власний досвід щеплення, закликаючи населення наслідувати їх приклад. Аби підтримати ініціативу своїх колег, Катерина Булавінова також вакцинувалася публічно. На жаль, не лише деякі пересічні громадяни, а й навіть дехто з лікарів вважають, що необхідності у вакцинації

після перенесеної інфекції COVID-19 немає. Це хибна думка, оскільки на COVID-19 можна захворіти повторно, і таких випадків більш ніж достатньо.

Ще однією проблемою є відсутність у певної частини населення довіри стосовно необхідності проведення вакцинації проти COVID-19 взагалі. Мали місце випадки знищення препаратів через відмову від вакцинації, що є неприпустимим – усі залишкові дози мають бути запропоновані населенню. На щастя, Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) розширило доступ населення до вакцинації, тож на сьогодні певна кількість осіб, зокрема громадських діячів, має можливість вакцинуватися залишковими дозами.

Своєю чергою, UNICEF проводить освітню роботу шляхом інформаційних і поведінкових кампаній, онлайн-навчання медичного персоналу і закупівлі обладнання (завдяки зусиллям UNICEF українські лікарні отримали понад 300 кисневих концентраторів.). UNICEF також взяла участь у Національній кампанії солідарності, спрямованій на підтримку медичного персоналу, який, ризикуючи власним життям, продовжує працювати в умовах пандемії. Результатом кампанії стало офлайн-охоплення майже 26,5 млн населення, онлайн-охоплення приблизно 18,8 млн осіб, а також більш як 400 тис онлайн-реакцій.

Щодо онлайн-навчання медичного персоналу, експерт зазначила, що на сайті UNICEF Ukraine та Youtube-каналі «Doctor Bulavina» практично щотижнево з'являються нові відео з найважливіших тем, пов'язаних із COVID-19. Зокрема, на цих ресурсах можна знайти актуальні дані щодо вакцинації проти COVID-19 в Україні, ведення хворих на COVID-19, ознайомитися з досвідом провідних іноземних фахівців та ін.

Наприкінці доповіді К. Булавінова відповіла на питання слухачів.

Чи може негативний результат експрес-тесту на COVID-19 бути представлений як результат тестування в разі госпіталізації?

– Негативний результат експрес-тесту у хворого на COVID-19 не дає підстав для заперечення наявності інфекції. Якщо в пацієнта спостерігають відповідну клінічну картину захворювання, він має пройти обстеження на COVID-19 за допомогою ПЛР-тесту.

Проблемою є також отримання негативних результатів навіть ПЛР-тестування в пацієнтів із вираженою тяжкою клінічною картиною COVID-19, що значуще ускладнює процес госпіталізації.

Через це в деяких регіонах доводиться розгортати окремі відділення для пацієнтів із клінічною картиною COVID-19 і негативним результатом тесту ПЛР.

Чи доцільно дублювати позитивний результат експрес-тесту на COVID-19?

– Ні, позитивний результат експрес-тесту на COVID-19 є достатньо специфічним, і його дублювання недоцільне з клінічної точки зору.

Чи є відсутність однієї нирки протипоказанням до вакцинації проти COVID-19?

– Відсутність однієї нирки є не протипоказанням, а прямим показанням до вакцинації проти COVID-19! Пацієнт з однією ниркою має набагато вищі ризики, пов'язані з ускладненнями інфекційних захворювань, зокрема COVID-19, тож потребує специфічної профілактики.

Чи дає щеплення вакциною AstraZeneca можливість подорожувати країнами Європи?

– На сьогодні немає достовірних даних щодо того, чи будуть впроваджені паспорти вакцинації або інші умови для перетину міжнародного кордону. Також ніде ніким не обговорювалося значення вакцин тих чи інших брендів щодо можливостей подорожування. Часто питають також про те, які документи є свідченням того, що особа була вакцинована проти COVID-19. Після другої дози вакцини проти COVID-19 кожна особа матиме можливість отримати довідку про факт вакцинації. Проте поки що немає інформації щодо запровадження паспортів вакцинації в Україні.

Чи є наявність декларації із сімейним лікарем обов'язковою умовою для проведення вакцинації проти COVID-19?

– Ні, наявність декларації із сімейним лікарем не є необхідною для проведення вакцинації проти COVID-19, оскільки доступна можливість внесення даних в електронну систему особи без декларації.

Які ускладнення можуть розвинути внаслідок вакцинації проти COVID-19?

– По-перше, саме формулювання «ускладнення» є не зовсім коректним – правильно застосовувати термін «вакцинальні реакції». До можливих вакцинальних реакцій після щеплення проти COVID-19 належать біль і почервоніння в місці ін'єкції, загальне нездужання і підвищення температури.

Назвіть головні цілі масової вакцинації проти COVID-19.

– Загалом можна виділити три головні цілі. Це зменшення:

- тяжкості перебігу і летальності в разі захворювання на COVID-19;
- потреби в госпіталізації та, як наслідок, навантаження на медичну систему;
- ризику передачі COVID-19 від людини до людини.



Лікар-педіатр, старший ординатор дитячого відділення лікарні м. Треллеборг, член Європейської асоціації з дитячих інфекційних хвороб (ESPID), кандидат медичних наук Інна Германенко (Швеція) поділилася зі слухачами досвідом лікування COVID-19 у Швеції.

Свій виступ спікер почала з еволюції уявлень щодо COVID-19 у Швеції. Перші повідомлення про COVID-19

з'явилися ще 16 січня 2020 року, і хоча на той момент вважалося, що ризик поширення інфекції є доволі низьким, уже тоді медична спільнота почала обговорювати питання своєчасної діагностики випадків COVID-19. 31 січня 2020 року у Швеції був діагностований перший випадок COVID-19, у зв'язку із чим розпочалося активне обговорення та оцінка ризику інфекції для суспільства, а також наявних засобів захисту. Через місяць був діагностований другий випадок захворювання на COVID-19, тож був визначений високий ризик завезення інфекції з інших країн і відбулася переоцінка ризику як середнього. 11 березня 2020 року трапився перший летальний наслідок від COVID-19 у пацієнта похилого віку, який перебував у будинку літніх людей. Наприкінці лютого 2020 року відбулася прес-конференція щодо зростання кількості випадків COVID-19, пов'язаних із поверненням з Італії, Німеччини та Ірану подорожуючих. 2 березня 2020 року збирається нарада за участю прем'єр-міністра стосовно забезпечення роботи в умовах

Продовження на стор. 38.

COVID-19: сучасні принципи лікування і вакцинопрофілактики від провідних фахівців

Продовження. Початок на стор. 37.

кризи; вирішується обмежити польоти в Іран, 6 березня – в Італію. 10 березня оприлюднюють рекомендації щодо зменшення відвідування будинків літніх людей. 11 березня ВООЗ оголошує пандемію COVID-19. 13 березня урядом Швеції оголошено принцип «Якщо хворий – залишайся вдома», введено обмеження – до 500 осіб у місцях скупчення людей, наголошено на важливості дотримання дистанції і можливості переходу на дистанційну форму роботи. Уже в квітні МОЗ Швеції оголошує про важливість утримання від аерозольгенерувальних процедур і визначення терміну «суперпоширювач інфекції», а на початку червня виходить наказ щодо організації роботи в закладах охорони здоров'я в умовах ризику утворення аерозолів.

Стосовно дітей і молоді були прийняті такі рішення:

1 березня – обговорюється необхідність карантину для дітей, проте через відсутність науково доведених даних щодо користі карантину рішення не було схвалено. При цьому директори шкіл можуть, з огляду на епідситуацію, приймати відповідне рішення самостійно.

13 березня – вводять тимчасові правила про закриття шкіл.

17 березня – школи й гімназії, коледжі й університети, де навчаються підлітки віком від 17 років, переводять на дистанційне навчання.

19 березня – парламент дозволяє уряду закривати школи.

Початок пандемії COVID-19 у Швеції насамперед позначився на старшому поколінні жителів (передусім тих, хто проживав у будинках літніх людей або зі своїми дітьми або внуками). Масками і захисними екранами у Швеції активно почали користуватися лише у квітні-травні 2020 року.

З 11 березня по 17 квітня 2020 року кількість смертей від COVID-19 зростає з 1 випадку до 112 випадків на добу.

Уже в березні цього ж року смертність осіб старше 65 років у групі іммігрантів була на 220% вище, ніж смертність упродовж 2016-2019 рр., і лише на 19% – у групі скандинавів.

На початку травня 2020 року розпочалася сумісна робота Товариства лікарів-інфекціоністів, гігієністів і клінічних мікробіологів щодо створення Національної програми проти COVID-19, яку було опубліковано у червні 2020 року.

Далі Інна Германенко проінформувала слухачів, як проходить сьогодні процес вакцинації у Швеції. Тут застосовують 3 вакцини проти COVID-19: дві м-РНК вакцини та одну векторну. Станом на 10 березня 2021 року 1 дозу вакцини отримали 690 тис (8,4%) населення, 2 дози – 320 тис (3,9%). Першими вакцинували осіб літнього віку, потім – медичних працівників. Основна проблема, пов'язана з щепленням, – обмежена кількість вакцин.

Вакцинація у Швеції сприяла суттєвому зниженню захворюваності на COVID-19.

Як наголосила спікер, переважна більшість населення позитивно налаштована щодо вакцинації проти COVID-19.



Досвідом лікування і вакцинопрофілактики COVID-19 в Ізраїлі поділився лікар-анестезіолог, реаніматолог медичного центру Рамат-Авів і Ланіадо Борис Бриль (Ізраїль).

Протоколи лікування в Ізраїлі, зазначив Борис Бриль, змінювалися лише декілька разів: першою зміною стало виключення гідроксихлорохіну і хлорохіну з менеджменту лікування COVID-19, наступні зміни були

пов'язані із застосуванням кортикостероїдних препаратів і антикоагулянтної терапії (АКТ) в госпіталізованих пацієнтів. Водночас хворих із легкими формами COVID-19 в Ізраїлі не лікують, застосовують тільки симптоматичну терапію. Варто зазначити, що ізраїльські лікарі практично не використовують комп'ютерну томографію органів грудної клітки (КТ ОГК) для діагностики COVID-19.

Завдяки вакцинації (на момент доповіді в країні було вакциновано 85% населення старше 65 років) в Ізраїлі

спостерігається різкий спад захворюваності на COVID-19. Більшість населення щеплюють вакциною Pfizer, 5% – Moderna. Щодо ускладнень, то зафіксовано 260 скарг від вакцинованих на почервоніння і помірну болючість у місці ін'єкції, 227 – на підвищення температури і легкий озноб, 234 скарги – на біль у м'язах, 203 – на головний біль, 144 – на загальну слабкість, 82 – на біль у суглобах, 37 скарг – на відчуття мурашок по тілі, 32 скарги – на нудоту, 23 – на висип, 22 – на запаморочення, 19 скарг – на незначний набряк обличчя, 9 – на біль у грудях, 8 – на болі в животі, 7 – на синкопе, 6 – на діарею, 4 скарги – на тимчасовий параліч лицевого нерва, 3 – на підвищення артеріального тиску. 17 вакцинованих відразу після процедури потребували госпіталізації, упродовж 48 год після того були виписані. Спікер наголосив, що згадані скарги є типовими для будь-якої вакцини і спостерігаються в приблизно такій самій кількості, що й при інших щепленнях.

На сьогодні в Ізраїлі впроваджені так звані зелені паспорти вакцинації, де вказані особисті дані і кількість доз вакцини з позначенням номерів партії препаратів.

Завдяки успішній вакцинації Ізраїль повністю вийшов із карантину – відкриті всі заклади громадського харчування, музеї, проводяться розважальні заходи тощо. Здійснюється також вакцинація дітей віком від 16 років і вагітних в усіх трьох триместрах вагітності.

Лікування пацієнтів із COVID-19 в Ізраїлі здійснюють за протоколами, подібними до рекомендацій CDC – Центрів із контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), і залежить воно від ступеня тяжкості захворювання. До госпіталізованих пацієнтів застосовують АКТ, у разі тяжкого перебігу захворювання – глюкокортикоїди. Антибактеріальну терапію призначають лише за умови підтвердженої бактеріальної інфекції.

В Ізраїлі дуже суворе ставлення до пропаганди антивакцинального руху. Спікер навів такий приклад: лікаря, який публічно висловлював антивакцинальні ідеї, було покликане на засідання етичної комісії. Лікарю було дано 2 міс на збір наукових даних, за допомогою яких він зміг би довести свою позицію. Оскільки лікареві не вдалося знайти будь-яких клінічних досліджень, на чий результат він зміг би спиратися в обстоюванні своїх суджень, його ліцензію на медичну практику було скасовано назавжди.



«Вакцинація від COVID-19: коло проблем, нагальні рішення» – такою була тема виступу доцента кафедри дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Федіра Лапія (Україна).

Спочатку Ф. Лапій нагадав слухачам будову SARS-CoV-2, оскільки знання структурних елементів вірусу є важливим для розуміння принципу дії вакцин проти COVID-19.

Як відомо, SARS-CoV-2 – це РНК-вмісний вірус, оточений оболонкою. Оболонка, своєю чергою, містить шипи глікопротеїну S (шипоподібний антиген), М-протеїн, димери гемаглютинин-естерази, білок N та Е-протеїн.

Саме завдяки шипам S-протеїну, що роблять форму вірусу схожою на корону, він і отримав свою назву. Значення S-протеїну в реплікації вірусу полягає в забезпеченні його прикріплення до клітини з подальшим до неї проникненням. Основна імунна відповідь на вакцинацію спрямована на розпізнавання S-протеїну SARS-CoV-2.

Станом на 1 березня 2021 року у світі на різних стадіях клінічних досліджень перебувала 81 вакцина проти COVID-19, а якщо враховувати також доклінічні дослідження, то загальна кількість вакцин налічує 308 варіантів. **Усі вакцини проти COVID-19 можна розділити на 4 основні типи:**

1. Вірусні вакцини (інактивовані, атенуйовані).
2. Векторні вакцини (на основі вірусного вектора, що реплікується, і вірусного вектора, що не реплікується).
3. Білкові вакцини (білкові субодиниці та вірусоподібні частинки).
4. Вакцини на основі нуклеїнових кислот (НК) – ДНК і РНК.

Усі вакцини можна об'єднати за деякими спільними характеристиками. Зокрема, вірусні і білкові виготовлені за класичною технологією (на відміну від новітніх вакцин на основі НК і векторних вакцин).

На початок березня 2021 року до використання затверджено 12 вакцин проти COVID-19, зокрема 2 РНК-вакцини, 4 векторні (вірусний вектор, що не реплікується) вакцини, 5 інактивованих і 1 субодинична протеїнова вакцин. Спікер навів порівняльну характеристику кожного типу вакцин.

Прикладом векторної вакцини є University of Oxford / AstraZeneca (комерційні назви – Covishield, ChAdOx1 nCoV-19; далі – AstraZeneca) – вакцина на основі не здатного до реплікації (делеція генів E 1 і E 3) аденовірусу шимпанзе, що експресує спайк-білок (шипоподібний

Таблиця 1. Вірусні вакцини

Атенуйовані вакцини (зокрема, КПК)	Інактивовані вакцини (зокрема, ІПВ)
Ослаблення вірусу здійснюється за допомогою пасажів у культурі клітин тварин або людини доти, доки вірус не матиме мутацій, що знижують його патогенність.	У таких вакцинах вірус втрачає свою інфікувальну здатність унаслідок впливу хімічних речовин, таких як формальдегід, або під дією тепла.
Переваги: висока імуногенність і тривалий захист, але є потенційні ризики для імунокомпроментованих осіб.	- Для виготовлення таких вакцин потрібна велика кількість живого вірусу. - Безпечні для імунокомпроментованих осіб.
Станом на 1 березня 2021 року 3 вакцини перебувають на стадії доклінічних досліджень, 1 – на I стадії клінічних досліджень.	Станом на 1 березня 2021 року 9 вакцин перебувають на стадії доклінічних досліджень, 11 – на різних стадіях клінічних досліджень, 5 – затверджені для використання.

Таблиця 2. Векторні вакцини

Вірусний вектор, що реплікується (зокрема, атенуйований вірус кору)	Вірусний вектор, що не реплікується (зокрема, аденовірус)
- Нещодавно ліцензована вакцина проти лихоманки Ебола є прикладом векторної вакцини. - Вакцина «реплікується» в клітині. - Зазвичай безпечні та індукують сильну імунну відповідь. - Наявність імунітету до вірусу-вектора може знизити ефективність вакцини.	- Жодна із зареєстрованих вакцин не заснована на цій технології, але використання вірусного вектора давно застосовується в генній терапії. - Для індукування довготривалого імунітету можуть знадобитися бустерні дози.

Таблиця 3. Білкові вакцини

Білкові субодиниці (зокрема, вакцина проти гепатиту В)	Вірусоподібні частинки (вакцина проти вірусу папіломи людини)
- Вакцини на основі білкових фрагментів – субодиниць вірусу. - Аналогічні вакцини проти вірусу, що викликає SARS, забезпечували захист від інфекції в мавп, але на людях ці вакцини не випробовувалися. - Для забезпечення їх ефективності може знадобитися включення ад'ювантів у склад вакцини, а також введення декількох доз.	- Порожні вірусні оболонки імітують структуру коронавірусу, але не можуть заражати, оскільки в них відсутній генетичний матеріал. - Кілька дослідницьких груп розробляють вакцини на основі вірусоподібних частинок. - Вакцини здатні викликати потужну імунну відповідь, але їх виробництво може бути складним.

антиген) SARS-CoV-2. Мавпячий аденовірус дає можливість уникнути проблем, пов'язаних із наявним у людей імунітетом до аденовірусу, та не є вірулентним для організму людини. В основі технології вироблення вакцини лежить вмонтування гена, що кодує шипоподібний антиген SARS-CoV-2, у геном непатогенного для людини аденовірусу шимпанзе. Модифікований аденовірус проникає всередину клітини, після чого антиген COVID-19 починає експресуватися на її поверхні, індуючи імунну відповідь. Між іншим місцеві запальні реакції на вакцинацію AstraZeneca пов'язані саме зі знищенням клітин, що представляють імунній системі антиген SARS-CoV-2. Вакцина AstraZeneca здатна індукувати потужну імунну відповідь з боку Т- і В-клітин після введення однієї дози.

Представником векторної вакцини також є Sputnik V. Її відмінність полягає в застосуванні не зміненого аденовірусу шимпанзе, як в AstraZeneca, а аденовірусу людини 26 серотипу (перша доза) та аденовірусу людини 5 серотипу (друга доза).

Найбільш перспективним при вакцинації проти COVID-19, із погляду імуногенності та індукування вироблення вірус-нейтралізуючих антитіл, є спайк-білок SARS-CoV-2 — шипоподібний антиген, проти цього білка працюють Т-лімфоцити: CD4 і CD8.

Вакцина на основі НК: принцип дії вакцини полягає у вбудовуванні НК в клітини людини, які потім виробляють копії вірусного білка. Більшість із таких вакцин використовують гени, що кодують шипоподібні білки SARS-CoV-2.

РНК- і ДНК-вакцини безпечні й прості у виробництві: для їх виготовлення потрібен лише генетичний матеріал, а не сам вірус.

Доповідач наголосив, що і мРНК-вакцини (Moderna, Pfizer), і векторні вакцини (AstraZeneca) індують вироблення одного антигена — спайк-протеїну SARS-CoV-2, — тож в обох випадках імунна відповідь направлена на білок, що відповідає за приєднання вірусу до клітини людини.

За звичайних умов вироблення і дослідження вакцин — процес тривалий. Найдовшою є III фаза клінічних досліджень — зазвичай це приблизно 3-5 років. В умовах пандемії COVID-19, з огляду на високу летальність захворювання, таке довге очікування неприпустиме. Саме тому було вирішено схвалити застосування вакцин у разі отримання задовільних проміжних результатів випробувань безпеки та ефективності препаратів. Загалом клінічні дослідження спрямовані на перевірку таких показників вакцин:

- **Імуногенність** (визначається в II фазі клінічних досліджень) — здатність утворювати гуморальний і/або клітинно-опосередкований імунітет. Цей показник, за даними клінічних досліджень, має перевищувати 90% (крім вакцин для профілактики грипу). Для комбінованих вакцин кожен із компонентів має відповідати цьому показнику. Термін «імуногенність» не еквівалентний терміну «ефективність». Імуногенність — це відсоток осіб, в яких була зареєстрована відповідь на антиген. Для дослідження цієї характеристики у випробування вакцини Moderna було залучено 600 осіб, AstraZeneca — 1346, Pfizer — 576, Sputnik V — 76.

- **Ефективність** (визначається в III фазі клінічних досліджень) — варто відрізнити поняття Efficacy та Effectiveness:

- Efficacy визначається як відсоткове зменшення частоти випадків хвороби в групі вакцинованих проти групи невакцинованих осіб за оптимальних (ідеальних) умов;

- Effectiveness визначається як зниження кількості випадків захворювання на інфекційну хворобу після вакцинації проти кількості випадків захворювання до вакцинації; демонструє ефективність в умовах, наближених до реальних.

Ефективність вакцини визначає прямий і непрямий захист (тобто захист невакцинованих осіб завдяки вакцинованим) і залежить від рівня охоплення щепленнями, кореляції вакцинального штаму і штаму, що циркулює, дотримання умов «холодового ланцюга» та ін.

Спікер зазначив, що жодна із застосовуваних 12 вакцин станом на 1 березня 2021 року не закінчила III фази клінічних досліджень — усі вакцини продовжують вивчатися. Ранні результати клінічних досліджень продемонстрували Efficacy для AstraZeneca на рівні 70,4%.

Також дослідження демонструють, що дотримання тривалішого інтервалу між дозами пов'язане з підвищенням імуногенності вакцини і зростанням рівня нейтралізуючих антитіл.

6 березня 2021 року в журналі The Lancet були опубліковані нові наукові дані щодо вакцинації проти COVID-19. На сьогодні Велика Британія застосовує політику максимального охоплення першою дозою та відтермінування другої дози вакцини AstraZeneca до 12 тиж після введення першої дози. Згідно з опублікованими у The Lancet даними, ефективність після першої дози становить приблизно 76%, при цьому антитіла зберігаються з 22-го до 90-го дня з мінімальним зниженням. Ефективність є значно вищою після двох доз — вона становить 81,3%, якщо другу дозу введено через 12 тиж після першої дози або пізніше. Для порівняння: ефективність вакцини в разі введення доз з інтервалом менше 6 тиж становить лише 55,1%.

Рекомендації щодо вакцинації HTGEI у Німеччині від 4 березня 2021 року також стверджують, що інтервал між двома щепленнями має становити за можливості 12 тижнів. При цьому для завершення вакцинації необхідно введення двох доз вакцини AstraZeneca.

Маємо також сказати, що в населення є певні сумніви щодо ефективності вакцини AstraZeneca в осіб із супутніми захворюваннями. Федір Лапій представив увазі слухачів дані, згідно з якими частка таких осіб серед учасників клінічних досліджень безпеки й ефективності AstraZeneca, становила 36%. Зокрема, у дослідженні брали участь пацієнти з такими супутніми патологіями, як ожиріння (19,6% учасників), серцево-судинні захворювання (13,5%) — здебільшого артеріальна гіпертензія (9,9%), захворювання органів дихання (10,2%) — здебільшого астма (6,2%) і цукровий діабет (3,3%). Отже, ефективність і безпечність застосування AstraZeneca добре вивчені в осіб із коморбідними захворюваннями.

Окремі питання щодо вакцинації AstraZeneca — рекомендації стратегічної консультативної групи SAGE (Scientific Advisory Group for Emergencies):

- Особи віком ≥65 років — вакцинацію рекомендовано. Дані про безпеку й імуногенність у цій віковій популяції дають підстави припустити, що вакцина є ефективною, хоча до клінічних випробувань було залучено відносно невелику кількість учасників зазначеного віку. У дуже немічних осіб похилого віку, чия прогнозована тривалість життя становить менше 3 міс, потрібна індивідуальна оцінка ризику і користі від вакцинації (дата рекомендацій — 10 лютого 2021 року);

- Особи віком <18 років — вакцинацію не рекомендовано.

- Пацієнти з гострим COVID-19 — вакцинація рекомендована тільки після повного одужання від гострої інфекції та за умови дотримання критеріїв припинення ізоляції. Хворим з інфекцією, підтвердженою за допомогою ПЛР-тесту, пропонується відкласти вакцинацію на 6 місяців.

Нещодавно опубліковані дані J. Bernal та співавторів про використання вакцини AstraZeneca в осіб віком від 65 років продемонстрували ранню «Effectiveness» вакцини щодо запобігання госпіталізації і зменшення ризику смерті від COVID-19. Вибірка учасників дослідження становила понад 7,5 млн осіб. Через 4 тиж після першої дози захист від симптоматичного COVID-19 становив 60-73%. Ефективність вакцини спостерігали вже через 14-20 днів після щеплення, вона досягала 60% на 28-34-й день і 73% — із 35-го дня. Також зазначалася 37% ефективність щодо зниження ризику екстреної госпіталізації.

Рекомендації Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики для тих, хто перехворів на COVID-19:

- Рекомендувати вакцинацію особам із задокументованим COVID-19 в анамнезі з відтермінуванням вакцинації на 6 міс від часу інфекції.

- За бажанням особи, яка підлягає вакцинації відповідно до групи пріоритетності, вакцинація може бути проведена раніше 6-місячного терміну при достатній кількості доз.

Необхідно наголосити, що вакцинація тих, хто перехворів на COVID-19, є безпечною. Згідно з даними клінічних досліджень, не було виявлено жодних додаткових побічних ефектів у 345 осіб, яким було зроблено щеплення AstraZeneca після того, як вони перехворіли на COVID-19. Також вакцинація в інкубаційний період або вакцинація вже інфікованої COVID-19 особи не підвищує ризик виникнення побічних реакцій і не впливає на тяжкість перебігу COVID-19.

Стосовно необхідності проведення серологічного тестування при вакцинації, доповідач зазначив, що воно не рекомендоване як перед, так і після щеплення вакциною проти COVID-19. На сьогодні не визначений рівень антитіл, що гарантує захист проти COVID-19.

Ще одним важливим моментом є те, що наявність сезонної і побутової алергії не є протипоказанням до вакцинації проти COVID-19. Такі пацієнти можуть бути вакциновані в період загострення захворювання. Протипоказанням до вакцинації є тяжка алергія до одного з компонентів вакцини або у відповідь на попередню дозу.

Як показують результати опублікованого в авторитетному журналі The Lancet препринту, ефективність ChAdOx1 nCoV-19 проти британського варіанту SARS-CoV-2 подібна до такої вакцин проти інших штамів. Крім того, вакцинація ChAdOx1 nCoV-19 сприяє скороченню тривалості і зменшенню вірусного навантаження, що може мати значний вплив на зменшення поширення інфекції.



Дуже актуальній темі застосування антикоагулянтів у менеджменті COVID-19 присвятив свій виступ ректор НМУ ім. О.О. Богомольця, професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Кучин (Україна). Застосування АКТ у 2009 р. — під час пандемії грипу — було суворо заборонене. Такі самі

рекомендації стосувалися менеджменту COVID-19 у перші місяці пандемії COVID-19. Одне з перших досліджень впливу антикоагулянтів на летальність у разі COVID-19 було проведено в Іспанії (Ayerbe L. et al., 2020). У дослідженні взяли участь 2075 пацієнтів. Згідно з його результатами застосування гепарину асоціювалося зі зниженням летальності при COVID-19 із поправкою на вік і стать.

З погляду патофізіології, препарати гепарину не лише впливають на коагуляцію, але й мають протизапальний (особливо на ендотелій судин) і, імовірно, навіть певний противірусний ефект (блокування проникнення вірусів у клітини). 2020 року були опубліковані результати мета-аналізу досліджень впливу гепарину на перебіг COVID-19 (Joseph A. et al.), згідно з якими:

- є обмежена кількість фармакологічних методів лікування COVID-19;
- гепарин може бути корисним для лікування коагулопатії в разі COVID-19;
- використання терапевтичної антикоагуляції при COVID-19 систематично не оцінювалось;
- треба враховувати баланс між перевагами і ризиками АКТ;
- необхідні рандомізовані клінічні випробування ефективності гепарину в лікуванні COVID-19.

Далі професор Ю. Кучин дав порівняльні характеристики двох інструкцій до застосування нефракціонованого і низькомолекулярного гепарину (НФГ і НМГ). Показаннями до застосування НФГ є профілактика й лікування тромбоемболічних захворювань і їх ускладнень, запобігання післяопераційним тромбозам і емболіям, а також зсіданню крові під час лабораторних досліджень, діалізу та ін. Водночас, згідно з інструкцією до застосування, показаннями до використання НМГ є:

- профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів із помірним і високим ризиком;
- профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних пацієнтів із гострими захворюваннями;
- лікування тромбозу глибоких вен;
- запобігання утворенню тромбів під час гемодіалізу;
- гострий коронарний синдром;
- лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ).

Спікер зазначив, що в жодній з інструкцій як показання не вказана пневмонія або вірусна інфекція. Тому призначення АКТ пацієнтам із COVID-19 має здійснюватися за конкретними показаннями (наприклад, високий ризик тромбоемболічних ускладнень).

Відповідно до останніх рекомендацій ESC (2019) щодо діагностики і менеджменту легеневої емболії, НМГ мають

Продовження на стор. 40.

COVID-19: сучасні принципи лікування і вакцинопрофілактики від провідних фахівців

Продовження. Початок на стор. 37.

переваги перед НФГ, крім наявності в пацієнтів тромболізу або ниркової дисфункції. Українським безпечним ускладненнями системного тромболізу є великі (майже 10%) та інтракраніальні (майже 2%) кровотечі.

Рекомендації останнього затвердженого протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» стосовно проведення АКТ:

- НМГ є препаратами вибору для тромбoproфілактики в пацієнтів із факторами високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень;
- у пацієнтів із вираженою дисфункцією нирок НФГ можна розглядати на основі ретельної оцінки співвідношення ризику/користі;
- у пацієнтів із гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі фондапаринукс має розглядатися як альтернативне лікування.

Спікер наголосив, що ані позитивний результат ПЛР на COVID-19, ані наявність пневмонії самі по собі не є показаннями до АКТ. Її призначають лише пацієнтам із високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Оцінка такого ризику має проводитися за шкалою Падуа (табл. 4).

Пацієнти з COVID-19, які до захворювання отримували АКТ, мають її продовжувати. При цьому необхідно розглянути доцільність переходу на НМГ. За підозри на ВТЕ в умовах стаціонару необхідне введення антикоагулянтного препарату в дозі 4000 МО одноразово. Якщо стан пацієнта критичний і потребує лікування в умовах відділення інтенсивної терапії, доза антикоагулянту визначається з урахуванням кліренсу креатиніну (КК): якщо КК < 30 мл/хв/1,7 м² – 4000 МО 1 р./добу, якщо КК > 30 мл/хв/1,7 м² – 4000 МО 2 р./добу. У разі підтвердженої ВТЕ треба розпочати АКТ в лікувальних дозах. Після виписки зі стаціонару необхідно розглянути питання щодо проведення тривалої або стандартної тромбoproфілактики за допомогою НМГ (4000 МО/добу впродовж 4-6 тиж і 4000 МО/добу впродовж 2 тиж відповідно).

Згідно з нещодавно опублікованими результатами дослідження D. Barnes та співавторів:

- Багато хворих на COVID-19 мають підвищені ризики ВТЕ, тому госпіталізованим пацієнтам показана фармакологічна тромбoproфілактика.
- Рекомендується дотримуватися доказових принципів тромбoproфілактики максимально можливим чином.
- Рекомендується продовжувати тромбoproфілактику після виписки в пацієнтів із високим ризиком тромбозів.
- Рекомендується призначити повний 3-місячний курс тромбoproфілактики терапевтичними дозами антикоагулянтів пацієнтам із COVID-19, які перенесли епізод ВТЕ під час госпіталізації.

Щодо моніторингу рівня D-димеру в менеджменті COVID-19:

- НЕ рекомендується щоденне рутинне визначення рівня D-димеру для оцінки або корекції АКТ. D-димер має застосовуватися лише як маркер тяжкості стану й прогнозу.
- НЕ рекомендується збільшувати дозу антикоагулянтів на основі оцінки одного лише D-димеру. Однак у разі одночасного клінічного погіршення це може бути причиною інтенсифікації терапії, наприклад при переході з одноразового введення 4000 МО/добу на дворазове введення препарату.
- Рекомендується постійний моніторинг нових даних стосовно біомаркерів для лікарів і лабораторій.
- НЕ рекомендується застосовувати тромболітичні препарати в пацієнтів із COVID-19, окрім як у рамках клінічних досліджень, якщо немає інших клінічних показань до цього: ІМ з елевациєю ST, гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом або масивної тромбоемболії легеневої артерії з гемодинамічними порушеннями.



На ключових помилках у менеджменті COVID-19 і правильному алгоритмі лікування пацієнтів із коронавірусною інфекцією зосередив свою увагу професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця, президент Асоціації анестезіологів України, доктор медичних наук, професор **Сергій Дубров**.

Передусім професор С. Дубров зазначив, що в лікуванні хворих на COVID-19 вітчизняні лікарі мають послуговуватися двома основними джерелами – Стандартом медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», затвердженим наказом МОЗ України від 07.01.2021 № 10 і Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної інфекції (COVID-19)», затвердженим наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094. Згадані нормативно-правові акти є обов'язковими до використання всіма лікувальними закладами.

Далі спікер розповів про найпоширеніші помилки в терапії COVID-19, які трапляються на амбулаторному етапі надання медичної допомоги.

Більшість із таких помилок пов'язана з госпіталізацією пацієнтів із COVID-19.

Показаннями до госпіталізації є:

- приналежність хворого до групи ризику: тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, ниркова недостатність, аутоімунні захворювання;
- наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису і/або септичного шоку, синдрому поліорганної недостатності;
- середньотяжкий або тяжкий стан пацієнта при збільшенні частоти дихальних рухів вище фізіологічної норми, кровохарканні або сатурації ≤ 92%.

Рішення щодо необхідності госпіталізації пацієнта з COVID-19 у більшості випадків приймає лікар первинної ланки. **Інформативною і простою у використанні є шкала CURB-65, яка охоплює оцінку 5 параметрів (кожен оцінюється в 1 бал):**

- сплутаність свідомості;
- рівень сечовини > 7 ммоль/л;
- частота дихання > 30/хв;
- артеріальний тиск (систолічний АТ < 90 мм рт. ст., діастолічний АТ ≤ 60 мм рт. ст.);
- вік > 65 років.

Інтерпретація шкали CURB-65:

- 0-1 бал (низький ризик смерті) – можна проводити лікування в домашніх умовах, проте завжди необхідно враховувати соціальні обставини і бажання пацієнта;
- 2 бали (помірний ризик смерті) – необхідно розглянути можливість короткочасної госпіталізації або амбулаторного лікування під ретельним спостереженням;
- ≥ 3 бали – високий ризик смерті;
- 4-5 балів – показана госпіталізація у відділення інтенсивної терапії.

Спікер зазначив, що картина КТ ОГП жодним чином не має впливати на тактику лікування пацієнтів із COVID-19. Так само інформативним, проте безпечнішим методом оцінки стану легеневої тканини у хворих на COVID-19 у динаміці є УЗД легень.

Частою помилкою є необгрунтоване призначення дексаметазону й антибактеріальних препаратів (АБП) сімейними лікарями. Згідно з протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 протимікробні засоби показані і мають бути призначені виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або обгрунтованої підозри на неї. Неаргументоване призначення АБП пацієнтам із COVID-19 є грубим порушенням протоколу. Пацієнти з легким і середньотяжким перебігом COVID-19, які перебувають на амбулаторному лікуванні, потребують повноцінного харчування, адекватної регідrataції і симптоматичного лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамолу, ібупрофену тощо) у разі фебрильної температури (≥ 38,5 °C). У протоколі також зазначено, що пацієнтам із легким і середньотяжким перебігом COVID-19, які

Таблиця 4. Оцінка ризику розвитку ВТЕ за шкалою Падуа	
Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань	3
ВТЕ в анамнезі	3
Обмежена рухливість	3
Відома тромбофілія	3
Травма і/або операція ≤ 1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева і/або дихальна недостатність	1
Гострий ІМ або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне і/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Усього	
Примітка. Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик ВТЕ і необхідність фармакологічної тромбoproфілактики.	

не потребують кисневої підтримки, не варто призначати кортикостероїди. Застосування системних глюкокортикостероїдів доцільне лише у хворих на COVID-19, які потребують кисневої підтримки.

Щодо найчастіших помилок в умовах стаціонару, то й тут вони стосуються необгрунтованого призначення АБП. Згідно з даними дослідження Мічиганського університету (м. Енн-Арбор, США), яке було присвячено аналізу якості надання медичної допомоги в 38 госпіталах, понад 50% пацієнтів із підозрою на COVID-19 отримували АБП. При цьому в 96,5% із них виділили лише SARS-CoV-2 (на який, як відомо, антибіотик не діє), тобто лише 3,5% пацієнтів мали бактеріальну інфекцію.

Показанням до застосування АБП у разі COVID-19 є наявність чітких доказів приєднання бактеріальної інфекції.

Ще однією проблемою є помилки в призначенні і проведенні тромбoproфілактики в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Згідно з наказом МОЗ України № 2116 рекомендується призначати профілактичну АКТ за допомогою НМГ пацієнтам без попередніх показань до АКТ або з ризиком розвитку ВТЕ за шкалою Падуа. ≥ 4 бали вказують на високий ризик ВТЕ і необхідність призначення медикаментозної профілактики.

Протипоказаннями до її проведення є:

- кількість тромбоцитів < 50 × 10⁹/л;
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний АТ > 180 мм рт. ст. або діастолічний АТ > 110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність.

За наявності протипоказань до медикаментозної профілактики ВТЕ треба застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Однією з основних проблем і помилок є також широке призначення нових пероральних антикоагулянтів пацієнтам із COVID-19 як сімейними лікарями, так і лікарями стаціонару. Але препарати групи нових пероральних антикоагулянтів несумісні з глюкокортикостероїдами. Сучасні рекомендації вказують на необхідність застосування НМГ у менеджменті COVID-19, а не нових пероральних антикоагулянтів.

Помилкою є й призначення тоцилізумабу, зокрема застосування його в пацієнтів із бактеріальною інфекцією. Тоцилізумаб протипоказаний при підвищенні рівня прокальцитоніну вдвічі, оскільки може призводити до розвитку сепсису, септичного шоку й смерті.

Важливим моментом у комплексі лікування хворих на COVID-19 є так звана проун-позиція. Згідно з рекомендаціями ВООЗ дотримання проун-позиції в дорослих пацієнтів із COVID-19 рекомендовано впродовж 12-16 год/добу (зі зміною положення кожні 2-4 год), а також у дітей у разі тяжкого ГРДС. Вагітним рекомендовано декубітальне положення.

Наостанок доповіді **Сергій Дубров** наголосив, що наявність IgG не має прямої кореляції з імунітетом і не є протипоказанням до вакцинації проти COVID-19, а ось рутинне серологічне тестування не рекомендоване ні до, ні після щеплення.

Підготувала **Анастасія Козловська**

Ендотеліальна дисфункція: головний фактор SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) спричинила кризу громадського здоров'я пандемічного масштабу. Найчастішими симптомами інфекції, спричиненої коронавірусом 2, тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) є кашель, лихоманка та задишка, але можуть також спостерігатися позалегеневі симптоми, зокрема неврологічні та гастроентерологічні прояви. Патогенез захворювання переважно залежить від механізмів надходження та дії коронавірусів. До 2003 року були відомі два типи поверхневих рецепторів коронавірусу. Низці коронавірусів I групи, наприклад коронавірусу людини 229E та вірусам, які спричиняють трансмісивний гастроентерит і котячий інфекційний перитоніт, для проникнення в клітини-мішені потрібна металопротеаза цинку амінопептидаза N (APN, CD13) [1, 2]. Вірус II групи, коронавірус мишачого гепатиту (MHV), використовує представників надродини рецепторів імуноглобулінів, таких як молекули адгезії клітин, пов'язаних із мишачим карциноембріональним антигеном (CEACAM) [3]. Лі та співавт. [4] було ідентифіковано окремий коронавірус як етіологічний агент SARS 2003 року, SARS-CoV-1, який використовує поверхневий глікопротеїн, так званий spike (S), для доступу до клітин-хазяїнів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, синдром коронавірусу, SARS-CoV, дисфункція ендотелію, легеневі судинні зміни

Цікаво, що SARS-CoV-2 тісно пов'язаний із SARS-CoV-1, і було продемонстровано, що зв'язування S-білків коронавірусів із клітинними рецепторами опосередковує інфікування клітин-мішеней [5]. Лі та співавт. змогли показати, що металопротеаза (ангіотензин-перетворювальний фермент 2, АПФ-2) [6], виділена з пермісивних щодо SARS-CoV клітин Vero E6 (клітинна лінія клітин нирок африканської зеленої мавпи), може ефективно зв'язувати домен S1 білка SARS-CoV S і діяти як функціональний ко-рецептор для проникнення коронавірусу. Нещодавно було продемонстровано, що АПФ-2 є геном, стимульованим людським інтерфероном, і це свідчить про те, що SARS-CoV-2 під час ураження легень може використовувати для посилення інфекції видоспецифічну стимуляцію інтерфероном експресії АПФ-2, тканинно-захисного медіатора [7].

Патогенез захворювання також залежить від локалізації ко-рецепторів коронавірусу. Як показали Hamming та співавт. [8], АПФ-2 у людини у великій кількості наявний в епітеліальних клітинах легень і тонкої кишки, тобто клітинах, які контактують із зовнішнім середовищем і можуть стати шляхами проникнення для SARS-CoV-2. Ця епітеліальна експресія забезпечує перший крок у розумінні патогенезу основних проявів SARS, зокрема в легенях (кашель, пневмонія та тяжкий гострий респіраторний синдром). Пневмоцити I та II типу експресують АПФ-2 у значній кількості, що вказує на те, що альвеолярні пневмоцити є можливим місцем входу для SARS-CoV-2. Попадання вірусу може спричинювати цитопатологічні зміни на епітеліальній альвеоло-капілярній поверхні, що спочатку призводить до індукції альвеолярних клітин II типу як першої спроби відновлення. У разі SARS значуща експресія АПФ-2 в альвеолярних клітинах II типу може спровокувати швидке поширення вірусу та локальне руйнування стінки альвеоли; це призводить до швидко прогресуючого тяжкого дифузного пошкодження альвеол і гіперзапалення, відомого як синдром цитокінової бурі [9]. Ба більше, як було продемонстровано, оксидативний

стрес, індукований SARS-CoV-2, може посилити дефект метилювання ДНК, а це, своєю чергою, може спричинити деметилювання АПФ-2 та посилення віремії [10]. Оксидативний стрес у легенях виникає, коли антиоксидантні можливості перевантажені або виснажені через зовнішні впливи, як-от зміна парціального тиску кисню або забруднене повітря, чи внаслідок внутрішньої активації резидентних або запальних клітин, залучених у відповідь на вплив чинників навколишнього середовища, травму чи інфекцію [11, 12]. Abouhashem та співавт. [13] нещодавно показали за допомогою даних РНК-секвенування окремих клітин легень людини, що специфічні компоненти антиоксидантної захисної системи альвеолярних клітин II типу, а саме супероксиддисмутаза 3 та активувальний фактор транскрипції 4, сенсор стресу ендоплазматичного ретикулула, слабшають у відповідь на старіння в пацієнтів похилого віку. Це може частково впливати на тяжкість перебігу COVID-19 у літніх людей.

Мішенями SARS-CoV є також імунні органи та системні дрібні судини, що призводить до системного васкуліту та зниження імунної функції. Інші рецептори/посередники на поверхні клітин людини, імовірно, сприяють надходженню SARS-CoV-2, у тому числі трансмембранна серинова протеаза 2 [14], сіалова кислота [15] та індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу (CD147, відомий також як базиджин) [16].

Цікаво, що АПФ-2, так само як інші три рецептори, наявні на артеріальних і венозних ендотеліальних клітинах та клітинах гладеньких м'язів артерій [8]. АПФ-2 є найбільш вивченим із цих рецепторів-посередників, і нещодавно були порушені питання щодо використання інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-от блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібітори АПФ-2, у пацієнтів із COVID-19 і артеріальною гіпертензією [17-23]. Зокрема, дані про потенційний зв'язок між застосуванням інгібіторів АПФ або БРА та ризиком розвитку SARS-CoV-2 були суперечливими. Нещодавно два окремі дослідження,

до яких було залучено велику когорту пацієнтів, продемонстрували відсутність доказів підвищеного ризику розвитку COVID-19 через призначення інгібіторів АПФ-2 або БРА [23, 24]. Цікаво, що інтерлейкін-6 (IL-6), який продукується під час синдрому цитокінової бурі, також може бути індукований ангіотензином II внаслідок механізму, що опосередковується рецепторами мінералокортикоїдів [25, 26].

Експресія АПФ-2 на ендотеліальних клітинах, клітинах гладенької мускулатури та периваскулярних перичитах практично в усіх органах свідчить про те, що SARS-CoV-2, потрапивши в циркуляцію, може легко поширюватися по організму [8]. Зазначимо, що в нещодавньому дослідженні, яке порівнювало зразки тканини легень, відібрані для патологоанатомічного дослідження, пацієнтів, померлих від COVID-19, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) внаслідок грипу А (H1N1), та неінфікованих легень відповідних за віком пацієнтів контрольної групи, автори виявили більшу кількість АПФ-2-позитивних ендотеліальних клітин та суттєві зміни морфології ендотелію з порушенням міжклітинних з'єднань, набряком клітин і втратою контакту з базальною мембраною [27].

Усе більше даних показують, що в пацієнтів із COVID-19 найпоширенішими супутніми захворюваннями, асоційованими з гіршим прогнозом і вищим рівнем смертності, є системна гіпертензія, діабет та ожиріння, на тлі яких дисфункція ендотелію [28] є ключовим фактором. В Європейському респіраторному журналі (Eur Respir J 2020; 56: 2001634) у двох публікаціях про результати досліджень наголошується про ризик тромбозу глибоких вен та гострої легеневої емболії при COVID-19 [29, 30]. Ці дані підтверджують і розширюють попередні спостереження стосовно визначальної ролі дисфункції ендотелію, пов'язаної із SARS-CoV-2, підвищеним ризиком розвитку венозних тромбоемболічних захворювань, системного васкуліту, апоптозу ендотеліальних клітин і запалення в різних органах [31-34]. Відомо також, що SARS-CoV-2, так само як інші інфекційні збудники, унаслідок запальних

реакцій може активувати коагулопатію. Відкриття, що щільні гранули тромбоцитів містять поліфосфати та виділяють їх у разі активації, допомогло виявленню широких зв'язків між імунною системою та коагуляційним каскадом (процесом зсідання крові) [35]. Поліфосфати, вивільнюючися з активованих тромбоцитів, прискорюють активацію фактору V, пригнічують антикоагулянтну активність інгібітора тканинного фактору, сприяють активації фактору XI тромбіном і синтезу товстіших ниток фібрину, стійких до фібринолізу [36]. Запальний ефект цитокінів також призводить до активації ендотеліальних клітин судин і пошкодження ендотелію, що зумовлює протромботичний ефект. Пошкодження судинного ендотелію згодом спричинює тромбоцитопенію, зменшення вмісту природних антикоагулянтів, а також гемостатичну активацію як фенотиповий прояв тромботичної дифузної внутрішньосудинної коагуляції. У разі коагулопатії, асоційованої з COVID-19 [37], механізми, які активують коагуляцію при інфікуванні SARS-CoV-2, лишаються невідомими, але, схоже, пов'язані, імовірніше, із запальними реакціями, а не зі специфічними властивостями вірусу [38].

Klok та співавт. [39] нещодавно повідомляли про 31% випадків тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії. Grillet та співавт. [40] встановили, що у 23% хворих на COVID-19-пневмонію була гостра легенева емболія, виявлена за допомогою комп'ютерної томографії та легеневої ангіографії. Крім того, у критичних хворих на COVID-19 з оклюзією та мікротромбозом дрібних легневих судин може спостерігатися гострий набряк легень [41]. Інші дослідники висували гіпотезу, що тромби можуть відігравати безпосередню й значну роль у порушеннях газообміну та мультисистемних дисфункціях органів у разі COVID-19-пневмонії [42]. Ба більше, декілька авторів висловлювали припущення про роль антифосфоліпідних антитіл у тромботичних подіях, пов'язаних із COVID-19 [43-45]. Поки що залишається дискусійним питання, чи доцільно вважати наявність цих антитіл доказом ранньої

Продовження на стор. 42.

Ендотеліальна дисфункція: головний фактор SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Продовження. Початок на стор. 41

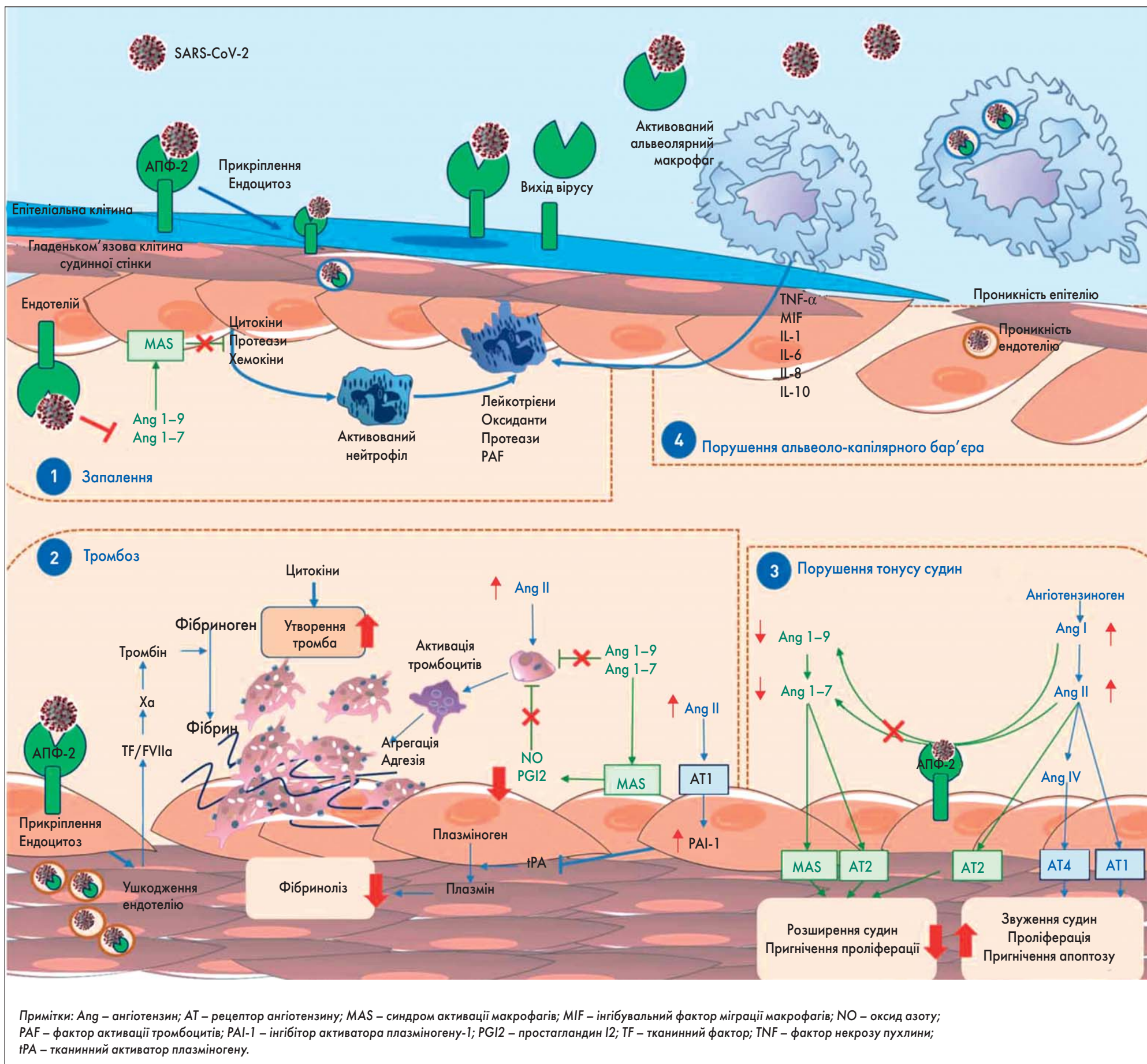


Рис. Схематичне зображення гіпотетичних механізмів, за допомогою яких SARS-CoV-2 спричинює дисфункцію ендотелію та зміни в судинах легень

Як повідомлялось, після розщеплення S-білка SARS-CoV-2 потрапляє в клітини людини через зв'язування з АПФ-2. Цей трансмембранний рецептор широко експресується в різних клітинах легень, у тому числі в альвеолярних клітинах II типу, макрофагах, ендотеліальних, гладеньком'язових клітинах і периваскулярних перичитах. Це спричиняє неконтрольоване запалення (1), яке супроводжується мікротромбозом та оклюзією дрібних легневих судин (2), а також порушенням ендотеліальної регуляції судинного тонусу (3), що призводить до порушення альвеоло-капілярного бар'єру (4).

антикоагулянтної активності в пацієнтів із COVID-19, знаючи, що антифосфоліпідні антитіла поширені в загальній популяції, особливо під час інфекції [46].

Gattinoni та співавт. [47] наголошили, що в пацієнтів із COVID-19-ГРДС спостерігають розбіжність між відносно добре збереженою механікою легень і тяжкою гіпоксемією. Ці автори припустили, що така тяжка гіпоксемія, що виникає в піддатливих легнях, може бути наслідком втрати регуляції перфузії легень і гіпоксичного звуження судин. Це нагадує ослаблену гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію

внаслідок дисфункції легневих клітин ендотелію, спричиненої підвищеним окислювальним стресом мітохондрій у гризунів, що зазнали дії дазатинібу [48]. Нарешті, було показано, що елементи SARS-CoV-2 можуть бути виявлені в ендотеліальних клітинах пацієнтів із COVID-19 разом із накопиченням запальних клітин та свідченням загибелі ендотеліальних та запальних клітин [49]. Це свідчить про те, що ендотеліт може спричинюватися SARS-CoV-2 та розвиватися в різних органах як прямий наслідок вірусної інфекції та запальної реакції хазяїна. Згідно з цим Askermann та співавт. [27] виявили, що

крім дифузного пошкодження альвеол із периваскулярною Т-клітинною інфільтрацією та поширеного тромбозу з мікроангіопатією характерні особливості судин у пацієнтів із COVID-19 полягали в тяжкому ураженні ендотелію, зумовленому наявністю вірусу в клітинах і пошкодженням клітинних мембран, а також в ангіогенезі.

Зрештою, наявність SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах свідчить про те, що прямі вірусні ефекти, так само як периваскулярне запалення, можуть призвести до пошкодження ендотеліальних клітин. Цілком імовірно, що ендотеліт, ушкодження

ендотелію, дисфункція ендотеліальних клітин і порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах грають неабияку роль у розвитку загрозливих для життя ускладнень COVID-19, зокрема венозної тромбоемболії та поліорганної недостатності (рис.).

Список літератури – у редакції.

Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Eur Respir J 2020; 56: 2001634. <https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020>.

Переклав з англ. Назар Лукавецький



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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)





HIKCAP®

Неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{13, *, ++}

* Інструкція для медичного застосування препарату HIKCAP® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), втомлюваність - іноді ($\geq 1/1\ 000$ і $< 1/100$). *** Дослідження in Vitro*. **** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$).¹ Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. ² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. ³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. ⁴ Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. ⁵ Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. ⁶ Horak F, et al. Inflamm Res. 2010; 59:391-398. ⁷ Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. ⁸ Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. ⁹ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. ¹⁰ Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. ¹¹ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. ¹² Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. ¹³ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з 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. **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 HIKCAP® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**

