

# Респіраторні алергози

Науковці не дарма називають алергію пандемією XXI сторіччя. За прогнозами Європейської асоціації з алергології, уже цього століття близько половини населення планети страждатиме на алергію. Наразі  $\approx 20\%$  населення розвинених країн мають діагностовані алергічні захворювання, а ще в  $40\%$  наявні симптоми алергії. На жаль, на сьогодні не існує терапевтичних методів, які б дозволили повністю вилікувати алергічну патологію, тому лікування насамперед спрямоване на ефективне усунення симптомів і запобігання прогресуванню захворювання. 26 травня відбувся черговий телеміст із циклу «Респіраторні захворювання – лікуй респіраторно! Респіраторні алергози», в межах якого провідні вітчизняні алергологи розповіли про сучасні підходи до лікування алергічних захворювань. З основними тезами телемосту пропонуємо ознайомитися і нашим читачам.



З доповіддю «Бронхообструкція: чи завжди вона є ознакою респіраторних алергозів?» виступила завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Конопкіна. Людмила Іванівна нагадала, що в патогенезі алергії основну роль відіграє виникнення комплексу «антиген-антитіло», який і провокує активацію імункомпетентних клітин (зокрема, алергенспецифічних лімфоцитів), унаслідок чого з'являються запальні процеси шкіри та слизової оболонки респіраторних шляхів, що зумовлюють клінічні симптоми, характерні для алергічного риніту (АР) і бронхіальної астми (БА).

Основною клініко-патогенетичною ознакою БА є бронхообструктивний синдром (БОС). Це збірний термін, який містить симптомокомплекс клінічних проявів порушення бронхіальної прохідності та характеризується звуженням або оклюзією дихальних шляхів. Отже, БОС може мати як функціональний (зворотний), так і органічний (незворотний) характер. Найпоширеніша причина БОС органічної природи – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке характеризується розвитком аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, спричинених здебільшого тривалим впливом шкідливих часток і газів. Хронічне запалення, що лежить в основі цього захворювання, зумовлює структурні зміни та звуження дрібних повітропровідних шляхів.

Клінічна симптоматика БА та ХОЗЛ за певних умов може бути схожою. Так, хронічне запалення, яке спостерігається в пацієнтів із недостатнім контролем БА, із часом зумовлює розвиток набряку слизової оболонки бронхів, а також формування фіброзу базальної мембрани. Описані зміни сприяють втраті ефективності бронхолітиків, а перебіг БА починає нагадувати перебіг ХОЗЛ.

На сьогодні маємо можливість впливати на всі патогенетичні ланки бронхообструкції у разі БА та ХОЗЛ за рахунок усунення бронхоспазму, а також зменшення проявів запалення. Згідно з міжнародними настановами, під час лікування бронхообструктивних захворювань рекомендується застосовувати як бронхолітики, так і інгаляційні кортикостероїди (ІКС).

У настанові GINA (2021) більше не рекомендується використовувати лише  $\beta_2$ -агоністи короткої дії (БАКД) на «сходинах 1» хворим на БА дорослим і підліткам, оскільки це сприяє розвитку тяжких загострень захворювання. Всі пацієнти з БА повинні застосовувати ІКС.

В Україні поширеною комбінацією БАКД та ІКС є будесонід із формотеролом у доставковому пристрої Ізіхейлер (препарат Буфомікс). Саме таку комбінацію рекомендують застосовувати в пацієнтів із ХОЗЛ групи D (рекомендації GOLD, 2021).

У разі тяжких загострень БА та ХОЗЛ обов'язковим компонентом лікування є небулайзерна терапія. Слід урахувати, що багатодозові флакони можуть сприяти забрудненню небулайзерів і бути джерелом нозокоміальної інфекції, тому сьогодні перевага надається використанню стерильних однодозових контейнерів. Також важливо, щоб препарати для небулайзерної терапії не містили консервантів, які самі собою здатні зумовлювати бронхоспазм. Зазначеним вимогам відповідають препарати Небутамол (сальбутамол) і Небуфлюзон (флютиказону пропіонат).



Президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фіззіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ) Сергій Вікторович Зайков провів огляд оновлених рекомендацій Глобальної стратегії з лікування та профілактики астми (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA,

2022) і звернув увагу, що  $\approx 55\%$  пацієнтів мають неконтрольовану БА, незважаючи на великий вибір ефективних та безпечних препаратів. Це пов'язують з надмірною залежністю від БАКД, тоді як препарати для підтримувальної протизапальної терапії часто ігноруються пацієнтами. Початок лікування БА за допомогою БАКД «привчає» пацієнта розглядати їх як основне лікування захворювання.

Раніше вважалося, що БА – хвороба бронхоконстрикції, отже, вона потребує насамперед симптоматичної терапії. Однак такий підхід виявився помилковим. Пізніше з'ясувалося, що БА є насамперед хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів, а часте використання БАКД сприяє погіршенню його перебігу. Зокрема, було продемонстровано, що регулярне застосування БАКД навіть упродовж 1-2 тиж спричиняє збільшення гіперреактивності дихальних шляхів, зниження бронходилататорного ефекту препарату, посилення запального процесу.

GINA пропонує розглядати 2 шляхи лікування БА на всіх кроках її тяжкості.

Шлях 1 (з низькою дозою комбінації ІКС/формотерол, за потреби) вважається кращою стратегією лікування. Застосування цього режиму за потреби зменшує ризик загострень порівняно з використанням БАКД за потреби (з аналогічним контролем симптомів і показниками функції легень).

Шлях 2, котрий передбачає застосування БАКД за потреби, є альтернативним підходом; його слід використовувати, коли шлях 1 неможливий або не є переважним для пацієнта без загострень на поточній контролювальній терапії.

Шлях 1 (переважна терапія) застосовують, якщо хворий на будь-якому етапі лікування має симптоми БА. Пацієнт використовує низьку дозу ІКС/формотерол в одному інгаляторі для полегшення симптомів БА, а на кроках 3-5 приймає ІКС/формотерол як щоденну контролювальну терапію.

Шлях 2 (альтернативна терапія) застосовують тоді, коли на кроці 1 пацієнт приймає БАКД для полегшення симптомів і низьку дозу ІКС одразу після БАКД лише в разі появи симптомів у комбінованому інгаляторі з ІКС (чи в окремих інгаляторах). На кроках 2-5 хворий щодня регулярно приймає препарати, що містять ІКС, ІКС/БАТД і БАКД (окремо) для полегшення симптомів.

Фіксована комбінація формотерол/будесонід в одному інгаляторі (препарат Буфомікс Ізіхейлер) з успіхом використовується в режимах як базисної, так і симптоматичної терапії. Препарат швидко усуває симптоми та забезпечує потужну протизапальну дію в дихальних шляхах. Буфомікс Ізіхейлер зручний та простий у використанні, а також є доступним за вартістю для більшості пацієнтів.

З майстер-класом «Алергічний риніт» слухачів ознайомила завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету,



доктор медичних наук, професор Вікторія Анатоліївна Клименко.

Доповідачка зазначила, що останніми роками значною проблемою є низький рівень діагностики АР. Лише 1 із 40-60 осіб із симптомами АР звертається по медичну допомогу, тому вони не отримують адекватного лікування, що згодом може спричинити серйозні наслідки. Добре відомо, що АР часто (у 20-50%

випадків) супроводжується розвитком atopічного маршу з подальшим формуванням БА.

У світі найвідомішим настановним документом з лікування АР є рекомендації робочої групи ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma), оновлені у 2020 році. Ці рекомендації створено з урахуванням оцінки й експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) з огляду на сучасну доказову базу, отриману в умовах реальної клінічної практики. В документі наголошується, що обрання фармакотерапії для пацієнтів з АР спрямовано на досягнення контролю захворювання та залежить від багатьох факторів: віку, особистих уподобань пацієнта, клінічної симптоматики, ступеня її вираженості, наявності супутніх захворювань, ефективності й безпеки лікарських засобів, швидкості реалізації їхнього ефекту, впливу на сон і працездатність тощо.

Рекомендації ARIA (2020) передбачають покроковий підхід (5 кроків) у лікуванні АР, тобто збільшення обсягу терапії у разі загострення захворювання, отже, й зменшення обсягу терапії за хорошого контролю симптомів АР. На першому кроці лікування АР можна використовувати крок 1 – неседативні H1-антигістамінові препарати, антилейкотрієнові препарати чи кромони (інтраназально або кон'юнктивально).

Крок 2 – інтраназальні кортикостероїди (ІНКС).

Крок 3 – ІНКС + азеластин (інтраназально).

Крок 4 – пероральні кортикостероїди чи додаткове лікування.

Крок 5 – скерування до алерголога й алергенспецифічна імунотерапія.

Новим у рекомендаціях є визначення тяжкості АР на основі 10-бальної візуально-аналогової шкали.

Вікторія Анатоліївна зазначила, що важливе місце в розвитку та прогресуванні АР має стан респіраторного епітелію, який є основним бар'єром на шляху проникнення алергенів. Бар'єрна дисфункція респіраторного епітелію вважається одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку запалення будь-якого генезу, в т. ч. АР. Бар'єрна дисфункція зумовлює підвищення проникності клітин, збільшення алергенного навантаження, посилення запалення, підвищення інтенсивності симптомів АР. Важлива складова патогенетичної терапії запальних захворювань (зокрема, АР) – респіраторна цитопротекція.

Цитопротектори захищають слизову оболонку та стабілізують її захисні властивості за рахунок підсилення власних чинників захисту.

Добре відома речовина із цитопротекторними властивостями – Ектоїн®, яка являє собою натуральну молекулу, оригінальну німецьку розробку в сфері біотехнологій (виробляється компанією Bitop AG Germany з 1993 року). На фармацевтичному ринку інгаляційний Ектоїн® представлено препаратом Ектобріс; він виготовляється в Німеччині компанією Bitop AG (уповноваженим представником в Україні є ТОВ «Юрія-Фарм»).

Ектоїн® – циклічна амінокислота, яка утворює з молекулами води «ектоїн-гідрокомплекс», що є своєрідним щитом із молекули води, котрий захищає слизову оболонку від адгезії алергенів, а також бактерій та вірусів.

«Ектоїн-гідрокомплекс» збільшує взаємодію головних гідрофільних груп із водою, що робить клітинну мембрану рідкішою та стійкішою до стресових факторів.

Ефективність препаратів на основі ектоїну продемонстровано за допомогою експериментальних і клінічних досліджень. В одному з них було доведено, що ектоїн запобігає розвитку нейтрофільного запалення, індукованого наночастинками вуглецю. Водночас під час застосування інгаляційного ектоїну спостерігалось зниження концентрації інтерлейкіну-6 у вмісті бронхоальвеолярного лаважу, а також у сироватці крові.

N. Werkhauser і співавт. порівняли ефективність та безпечність топічних засобів із вмістом ектоїну із засобами на основі азеластину в лікуванні АР. У групі ектоїну було відзначено зменшення вираженості закладеності носа на 46%, ринореї – на 57%, чхання – на 60%, свербіжу в носі – на 76%, загальної тяжкості симптомів АР – на 59%.





Детальніше питання респіраторної цитопротекції при алергічних захворюваннях дихальних шляхів висвітлює **завідувачка кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Катерина Юрїївна Гашинова**. Доповадача нагадала, що першим і найважливішим етапом лікування АР

є припинення контакту з алергеном, однак у реальному житті досягти цього майже неможливо. Так, під час сезону цвітіння рослин не вийде уникнути алергічного пилку; вплив алергенів кліща домашнього пилу можна зменшити, але не позбутися його; гіпоалергенних тварин (кішок, собак) не існує. Під час війни питання припинення впливу алергенів для нашого населення значно ускладнилося.

У весняно-літній період значне навантаження припадає саме на респіраторний епітелій – головний бар'єр організму, що захищає від проникнення алергенів і розвитку алергічного запалення.

Катерина Юрїївна зазначила, що за розвитку алергічного запалення дихальних шляхів навантаження на респіраторний епітелій зростає ще більше. Насамперед це обумовлено дисрегуляцією продукції слизу, що спричиняє підвищення проникності клітин, збільшення алергенного навантаження, посилення запалення, а також симптомів АР.

Виправити ситуацію та захистити епітелій дихальних шляхів дозволяє респіраторна цитопротекція. На сьогодні найвивченішим і найбільш застосовуваним цитопротектором є ектоїн, відкритий науковцями в 1985 році. Зазначена речовина – екстремоліпід, що являє собою невелику молекулу, яка синтезується екстремальними мікроорганізмами та дозволяє їм існувати в агресивних умовах зовнішнього середовища.

Згодом виявилось, що місцеве застосування ектоїну може відігравати потенційну роль у лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Ектоїн забезпечує посилення взаємодії між молекулами води та структурування молекул у воді, однак не зв'язується з білками і не може проникати до клітини. Внаслідок утворення водного шару відбуваються стабілізація клітинних мембран і покращення плинності ліпідів.

Під впливом шкідливих факторів мембрана втрачає гнучкість, що сприяє її схильності до ушкоджень. Покращення стану мембран епітелію робить ектоїн ефективним засобом у лікуванні АР. Метааналіз, присвячений вивченню ефективності місцевого засобу із вмістом ектоїну в пацієнтів з АР, продемонстрував такі результати: ефективність ектоїну як монотерапії АР легкого ступеня виявилася еквівалентною інтраназальному азеластину, левокабастину, бекламетазону, кромоглікату; ектоїн продемонстрував високий ступінь переносимості та комплаєнсу в пацієнтів з АР (Eichel A. et al., 2014).

За результатами іншого метааналізу, автори дійшли висновку, що завдяки своїм зволожувальним та антизапальним властивостям місцеве застосування ектоїну може відігравати потенційну додаткову роль у лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема у веденні хворих з риносинуситами (Casale M. et al., 2019).

На фармацевтичному ринку України ектоїн представлено препаратом Ектобріс, що випускається в одноразових контейнерах по 2,5 мл; його застосовують інгаляційно через небулайзер (Юлайзер™, ТОВ «Юрія-Фарм») у дітей з народження та в дорослих у дозі 1-2 контейнери 2 р/добу при ринітах, фарингітах, бронхітах, хронічних бронхітах, БА, спричиненій пилком рослин. Застосування Ектобрісу сприяє зменшенню запалення, стабілізації мембран клітин слизових оболонок дихальних шляхів, відновленню стану цих слизових оболонок.



**Завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олена Олександрівна Речкіна** розповіла про нові положення оновлених рекомендацій GINA (2022), які стосуються пацієнтів дитячого віку. В дітей (як і в дорослих) лікування БА про-

водиться з позицій контролю над хворобою та ґрунтується на 5-ступеневому покроковому підході призначення базисної терапії. Якщо терапія виявляється неефективною, обсяг лікування збільшують, а в разі досягнення хорошого та тривалого (3-6 міс) контролю обсяг терапії можна зменшити на один крок.

### Лікування дітей з БА віком до 5 років

На кроці 1 як альтернативне обрання лікування рекомендується розглянути інтермітувальний короткочасний курс ІКС на початку вірусного захворювання, а також епізодів хрипів за наявності бронхообструкції в анамнезі.

Крок 2 застосовують у таких випадках:

- характер симптомів не узгоджується з БА (діагноз БА ще не встановлено), але епізоди хрипів, які потребують застосування БАКД, з'являються часто (2-3 р/рік). У такому разі слід здійснити пробне лікування БА протягом 3 міс;

- характер симптомів узгоджується з БА чи її симптоми є погано контрольованими, спостерігаються  $\geq 3$  загострень на рік.

Початкова контролювальна терапія на кроці 2 передбачає застосування БАКД за потреби. Бажаним варіантом є регулярне щоденне використання низьких доз ІКС. Оцінка ефективності лікування та контролю БА проводиться не рідше ніж через 3 міс.

### Лікування дітей з БА віком 6-11 років

Крок 1 (діти із симптомами <2 р/міс): прийом ІКС завжди, коли приймається БАКД.

Крок 2: щоденний прийом ІКС із БАКД для полегшення симптомів.

Крок 3: після перевірки техніки інгаляції, прихильності та лікування факторів ризику, що модифікуються, можна обрати такі варіанти терапії:

- середні дози ІКС;
- комбінація низьких доз ІКС/БАТД із БАКД для полегшення симптомів.

Крок 4: середні дози ІКС/БАТД із БАКД для полегшення симптомів; звернутися за консультацією до експерта.

### Лікування дітей з БА віком >12 років

Таке лікування здійснюють за відповідною схемою для дорослих пацієнтів.

ІКС вибору в дітей – Будесонід Ізіхейлер, що містить кортикостероїд будесонід; він здатний забезпечити точну доставку необхідної дози препарату навіть за низьких респіраторних потоків. На сьогодні це найдоступніший сухопорошковий інгалятор. Слід зазначити, що Будесонід Ізіхейлер внесено до програми «Доступні ліки», отже, він забезпечується державою (безкоштовно). Препарат можна призначити дітям віком із 5 років. Інгалятор Ізіхейлер простий у використанні; діти легко опановують користування ним.

Терапією першої лінії лікування гострого нападу БА є БАКД – сальбутамол. У дітей молодшого віку розпочинають лікування двома вдихами через спейсер із маскою для обличчя. Альтернативним варіантом може бути використання сальбутамолу через небулайзер. Важливо, щоб препарат БАКД не містив у своєму складі консервантів, оскільки вони можуть спричинити парадоксальний бронхоспазм, а також зменшити ефективність самого бронхолітика. Добре відомим безконсервантним препаратом сальбутамолу є Небутамол.



**Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Крамарев** розповів про сучасні підходи до лікування бронхіоліту. Сергій Олександрович нагадав, що бронхіоліт – це гостра вірусна інфекція нижніх дихальних шляхів, що уражає дітей віком

<24 міс і характеризується респіраторним дистресом, а також свистячим диханням, крепітацією в легенях.

Цей стан може з'явитися в людей будь-якого віку, але тяжкі симптоми проявляються лише в дітей раннього віку. Захворювання виникає переважно в дітей віком до 2 років і сягає свого піку між третім та шостим місяцями життя.

Згідно з рекомендаціями American Academy of Pediatrics (AAP) і SIGN, лікування гострого бронхіоліту здебільшого передбачає забезпечення адекватного догляду за дитиною (харчування та гідратація), а також підтримання нормальної сатурації. Киснева терапія має бути розпочата, якщо сатурація кисню тривалий час становить <90%, а одразу слід її припинити тоді, коли сатурація кисню  $\geq 90\%$ .

За розвитку апное необхідно проводити відсмоктування слизу з верхніх дихальних шляхів, навіть якщо таких виділень немає. Слід дотримуватися постійної дегідратаційної терапії (пероральна чи внутрішньовенна).

Застосування сальбутамолу для лікування бронхіоліту не рекомендується (AAP, 2014).

Засобом із доведеною ефективністю є гіпертонічний розчин хлориду натрію (3%), який призначають інгаляційно

дітям раннього віку через небулайзер. Таке лікування сприяє скороченню термінів стаціонарного й амбулаторного лікування за високого рівня безпеки терапії.

Механізм дії гіпертонічних осмотичних розчинів у разі інгаляційного застосування пов'язаний зі зменшенням набряку слизової оболонки бронхів (осмотична дія), регідратацією та полегшенням виведення мокротиння.

На вітчизняному фармацевтичному ринку гіпертонічний розчин хлориду натрію (3%) для небулайзерної терапії представлений лікарським засобом Лорде гіаль, до складу якого також входить 0,1% розчин гіалуронової кислоти. Лорде гіаль сприяє ефективному розрідженню та виведенню густого мокротиння, усуненню набряку слизової оболонки бронхів і покращує дихання. Ще однією важливою складовою дії цього препарату є стимуляція відновлення ушкодженої слизової оболонки дихальних шляхів за рахунок гіалуронової кислоти.



Про різницю між харчовою алергією (ХА) та харчовою непереносимістю (ХН) розповіла **член Асоціації дієтологів України, дієтолог, нутриціолог Галина Миколаївна Сенік**.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 30-90% населення не переносять один або більше харчових продуктів. Причиною цього може бути істинна ХА (стан підвищеної чутливості організму до харчових алергенів) і ХН. Справжня ХА зумовлює реакцію імунної системи, яка уражає численні органи в організмі. Це може спричинити низку симптомів. У деяких випадках алергічна реакція на їжу може бути тяжкою або небезпечною для життя. Навпаки, симптоми ХН зазвичай є менш серйозними та часто обмежуються проблемами травлення. ХА зберігається протягом усього життя людини, а ХН (або харчова гіперчутливість) може зникнути після вирішення проблем, які її спровокували.

ХА найчастіше провокують такі продукти, як коров'яче молоко, яйця, горіхи, арахіс, молюски, риба, пшениця, соя. Характерні клінічні прояви ХА – діарея, колькоподібний біль у животі, блювання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

За нормальних умов епітелій травного тракту є непроникним для алергенів, однак у разі його ушкодження запальними процесами алергени можуть проникати під епітелій та контактувати із клітинами імунної системи, що запускає імунну відповідь, а також вироблення специфічного IgG.

До найчастіших причин розвитку ХН належать ензимопатії, пов'язані з вродженим або набутиим дефіцитом харчових ферментів, захворювання органів травлення, непереносимість продукту внаслідок негативної психологічної налаштованості, непереносимість продукту через фізіологічні особливості його компонентів. Здебільшого спостерігається непереносимість глютену, кофеїну, саліцилатів, гістаміну.

Лікування ХА та ХН передбачає насамперед елімінаційну дієту, а в разі ХА – десенсибілізацію.

Медикаментозне лікування за потреби включає антигістамінні та протизапальні препарати при ХА, симптоматичне лікування, ферментотерапію.

Водночас проводять корекцію водно-електролітного балансу, регідратацію, корекцію дефіцитів вітамінів (особливо якщо спостерігаються клінічні прояви їхньої недостатності або ж пацієнт дотримується жорсткої елімінаційної дієти).

Діарея і блювання, що нерідко супроводжують ХА, можуть спричинити розвиток дегідратації та втрату електролітів. Запідозрити такий стан можна на основі конкретних проявів, як-от спрага, сухість у роті, втома та сонливість, зменшення об'єму сечі, її темний колір, сухість шкіри, запаморочення. «Червоними прапорцями», які свідчать про тяжку дегідратацію, є дезорієнтація та сплутаність свідомості, сильне запаморочення, відсутність сечовипускання впродовж доби, тахікардія, судомні напади.

Регідратацію можна проводити за рахунок перорального вживання сольових розчинів, однак регідратація звичайною водою може зумовити надмірне зниження рівня солей у плазмі крові та розвиток набряків. Не слід застосовувати напої, що містять цукор, оскільки вони можуть спричинити осмотичну діарею та гіпернатріємію.

В умовах медичного закладу для регідратації застосовують спеціальні сольові розчини.

Готовим розчином для оральної регідратації є бутильована вода під назвою РеО, що містить усі необхідні електроліти у визначених пропорціях, а також сорбітол, який являє собою додаткове джерело енергії для клітин організму. Вода РеО має приємний смак і легко п'ється навіть за відчуття нудоти.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**