



# ВІСНИК

## online

щомісячний дайджест  
для лікарів



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

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



# Порівняльне дослідження ефективності та безпеки цетиризину і біластину в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою

Відкрите рандомізоване дослідження в паралельних групах

**Хронічну кропив'янку і хронічну ідіопатичну кропив'янку, на сьогодні визначають як хронічну спонтанну кропив'янку (ХСК), діагностують за наявності щоденних або майже щоденних епізодів кропив'янки протягом  $\geq 6$  тиж [1]. Біластин – новий антигістамінний препарат (АГП) II покоління для симптоматичного лікування ХСК. У новому рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів із ХСК порівнювали безпеку й ефективність застосування біластину з іншими АГП II покоління. Результати дослідження свідчать про кращу безпеку та ефективність застосування біластину порівняно з цетиризином.**

**Ключові слова:** біластин, цетиризин, хронічна спонтанна кропив'янка, уртикарія.

Хронічна спонтанна кропив'янка є найпоширенішою формою захворювання (66-93% випадків). Кропив'янку класифікують на фізичну, спонтанну та інші типи, спонтанну, своєю чергою, поділяють на гостру і хронічну. Як правило, шкірні симптоми виникають без явної причини і вважаються ідіопатичними [2-4]. Пацієнти з кропив'янкою скаржаться на погіршення якості життя, порушення сну, що негативно впливає на повсякденну активність [5]. Прямі і непрямі витрати системи охорони здоров'я, пов'язані з ХСК, збільшують соціально-економічний тягар на суспільство. Патогенез ХСК ще повністю не описаний. Вважають, що він зумовлений аномальним вивільненням гістаміну та інших медіаторів запалення з опасистих клітин і базофілів [1].

Основний терапевтичний підхід спрямований на полегшення симптомів кропив'янки за рахунок пригнічення впливу гістаміну, опосередкованого  $H_1$ -рецепторами, на ендотеліальні клітини і чутливі нерви, що спричинює появу пухирів і свербіж.

Оскільки АГП I покоління чинять на центральну нервову систему (ЦНС) потужну антихолінергічну і седативну дію, яка триває довше ніж 12 год, препарати цієї групи не є кращим вибором для лікування. Отже, препаратами вибору є АГП II покоління, зокрема цетиризин, лоратадин і фексофенадин, які не чинять седативної дії [6]. Вони були ретельно вивчені при лікуванні кропив'янки на предмет безпеки й ефективності навіть у разі необхідності збільшення стандартних доз у 4 рази [1].

Біластин – це новий АГП II покоління, який використовують для лікування симптомів ХСК. Біластин має високу специфічність і спорідненість до  $H_1$ -рецепторів, що в 3-6 разів перевищують такі в цетиризиному і фексофенадину [7]. Препарат характеризується швидким початком дії (60 хв) і тривалим ефектом (24 год). Дослідження Zuberbier та співавт. підтверджує, що застосування біластину в дозі 20 мг є новим ефективним і безпечним методом лікування пацієнтів із симптомами ХСК [8].

Вважають, що профіль безпеки та переносимості біластину такий самий, як і в інших АГП II покоління [7], але на сьогодні було проведено не так багато досліджень, що порівнювали безпеку й ефективність біластину з іншими АГП II покоління [7], такими як, наприклад, цетиризин.

Таким чином, це дослідження було заплановано для оцінки та порівняння

ефективності й безпеки біластину і цетиризину в пацієнтів із ХСК.

## Матеріали і методи Дизайн дослідження

Було проведено рандомізоване відкрите порівняльне дослідження в паралельних групах за участю 70 пацієнтів із ХСК. Учасники були порівну розділені на 2 групи. Пацієнти 1-ї групи отримували цетиризин у дозі 10 мг, 2-ї – біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів. Усі пацієнти були обстежені профільним фахівцем і відповідали критеріям включення.

**Критеріями включення були:** вік від 18 до 65 років, незалежно від статі, наявність в анамнезі кропив'янки упродовж щонайменше 3 днів на тиждень протягом 6 тиж спільно без очевидної причини, із середньою загальною оцінкою симптомів (MTSS [mean total symptom score] за 24 год)  $\geq 3$  бали під час скринінгу. Це передбачає 1-5 елементів висипу ( $\geq 1$  бал) та свербіж принаймні середньої тяжкості (2 бали).

**З дослідження були виключені** пацієнти з гострою кропив'янкою, бронхіальною астмою в анамнезі, порушеннями кровотворення, серцево-судинної системи, печінки, нирок, неврологічними та аутоімунними захворюваннями, які потребують постійного прийому кортикостероїдів, або з алергією на досліджувані препарати; пацієнти, які отримують супутню медикаментозну терапію, таку як АГП, антидепресанти, а також вагітні та жінки, що годують груддю.

**Первинною кінцевою точкою** була різниця показників MTSS на початку дослідження та через 6 тижнів.

**Вторинними кінцевими точками** були: динаміка кількості висипань, свербіж,

розміру висипань, їх впливу на сон, оцінки седативного ефекту за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), інтенсивності еритеми, оцінки за шкалою площі ураження шкіри (SESI, Scale for Extent of Skin area Involvement).

## Оцінка безпеки

Загальну клінічну безпеку оцінювали шляхом ретельного спостереження за пацієнтами на предмет лікування побічних ефектів, якщо такі виникали, і реєстрували у формі звіту про випадок.

## Результати дослідження

Усього було рандомізовано 70 пацієнтів, яким було призначено лікування, з них 63 особи завершили дослідження (31 пацієнт у групі цетиризину та 32 пацієнти – у групі біластину). Дані були проаналізовані відповідно до протоколу. Середня тривалість висипань на початку дослідження в пацієнтів із ХСК в групі цетиризину і в групі біластину становила 7,00 і 7,15 год відповідно. Частка жінок у групі цетиризину становила 57,14%, а в групі біластину – 60%. Групи були порівнянними без статистично значущих відмінностей між ними. Була відсутня значна різниця між групами за такими параметрами, як середня кількість висипань (MNW – mean number of wheals), середня оцінка за шкалою вираженості свербіж (MPS – mean pruritus scale), середня загальна оцінка симптомів (MTSS), оцінка за шкалою впливу висипань на сон (SIWS – scale for interference of wheals with sleep), кількість висипань, їх розмір, інтенсивність еритеми та оцінка за шкалою для визначення площі ураження шкіри (SESI). При порівнянні показників MNW в групах цетиризину і біластину

на початковому етапі, через 1; 3 і 6 тиж була виявлена значуща різниця.

Під час порівняльної оцінки показників MNW у групах цетиризину і біластину виявлено, що MNW була значно нижчою в групі біластину проти групи цетиризину на початковому етапі, через 3 і 6 тижнів.

Аналіз бальної оцінки за шкалою MPS, визначеної на початковому етапі, через 1; 3 та 6 тиж, виявив значні відмінності в обох групах. При порівнянні середньої різниці балів за шкалою MPS в обох групах достовірного зниження виявлено не було.

Виходячи із суми балів за шкалами MNW і MPS, розраховували показник MTSS. На початковому етапі, через 1; 3 і 6 тиж у групах цетиризину і біластину була виявлена значуща різниця. Середня різниця MTSS у групах цетиризину і біластину на початку дослідження і через 3 тиж, а також на початку дослідження і через 6 тиж показала значне зниження показника в групі біластину порівняно з групою цетиризину в усі 3 часові проміжки.

Зміни показників за шкалою SIWS і ВАШ щодо седативного ефекту оцінювали за даними щоденника пацієнта, тоді як кількість висипань, їх вираженість, інтенсивність еритеми і SESI – відповідно до оцінки дослідника. Спостерігали значне зменшення кількості висипань, їх розмірів, інтенсивності еритеми та SESI через 6 тиж в обох групах. Оцінка седативного ефекту за ВАШ через 6 тиж суттєво збільшилась у групі цетиризину проти початкового рівня (табл. 1).

При оцінці змін показників за шкалою SIWS, кількості та розміру пухирів, шкалою інтенсивності еритеми, SESI та ВАШ щодо седативного ефекту в групах цетиризину і біластину на початковому етапі та через 6 тиж статистично значущої різниці в середньому розмірі висипань, інтенсивності еритеми та SESI на початку дослідження та через 6 тиж виявлено не було. Проте значущі відмінності між

Продовження на стор. 4.

Таблиця 1. Порівняння за SIWS, кількістю та розміром пухирів, інтенсивністю еритеми, площею ураження шкіри SESI і седативного ефекту за ВАШ на початковому етапі і через 6 тижнів

| Параметри                   | Група цетиризину (n=31) |                 |         | Група біластину (n=32) |                 |         |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------|---------|------------------------|-----------------|---------|
|                             | Вихідний рівень         | 6 тиж           | p       | Вихідний рівень        | 6 тиж           | p       |
| SIWS                        | 2,43 (0,49)             | 1,30 (0,60)**** | <0,0001 | 2,62 (0,33)            | 0,95 (1,09)**** | <0,0001 |
| Кількість пухирів           | 3,16 (0,48)             | 1,42 (0,48)**** | <0,0001 | 3,07 (0,57)            | 1,02 (0,41)**** | <0,0001 |
| Розмір пухирів              | 2,87 (0,80)             | 1,16 (0,45)**** | <0,0001 | 2,62 (0,60)            | 0,93 (0,24)**** | <0,0001 |
| Ступінь вираженості еритеми | 2,41 (0,50)             | 1,00 (0,25)**** | <0,0001 | 2,56 (0,50)            | 0,93 (0,24)**** | <0,0001 |
| SESI                        | 2,41 (0,50)             | 1,00 (0,25)**** | <0,0001 | 2,53 (0,50)            | 0,93 (0,24)**** | <0,0001 |
| Седативні ефекти            | 18,07 (7,54)            | 21,93 (4,96)**  | 0,0012  | 17,79 (6,25)           | 17,23 (6,67)    | 0,0720  |

**Примітки.** \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ . Показники подано в середніх значеннях (SD). Тест Уїлкоксона. SD – стандартне відхилення. У групах, які отримували цетиризин, а також у групі біластину спостерігали значне зменшення кількості та розміру висипань, інтенсивності еритеми та оцінки за SESI через 6 тиж у порівнянні з вихідним рівнем. Тільки в групі цетиризину через 6 тиж спостерігали значуще посилення седативного ефекту за ВАШ проти вихідного рівня.

# Порівняльне дослідження ефективності та безпеки цетиризину і біластину в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою

Відкрите рандомізоване дослідження в паралельних групах

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця 2. Порівняння середньої різниці оцінки за SIWS, кількості та розмірів пухирів, інтенсивності еритеми, оцінки за SESI і седативного ефекту за ВАШ на початковому етапі і через 6 тижнів

| Параметри                   | Група цетиризину | Група біластину  | p       |
|-----------------------------|------------------|------------------|---------|
| SIWS                        | -1,13 (0,65)     | -1,86 (0,61)**** | <0,0001 |
| Кількість висипань          | -1,73 (0,53)     | -2,05 (0,57)*    | 0,0374  |
| Розмір висипань             | -1,71 (0,69)     | -1,62 (0,70)     | 0,7489  |
| Ступінь вираженості еритеми | -1,41 (0,56)     | -1,62 (0,55)     | 0,1510  |
| SESI                        | -1,41 (0,56)     | -1,59 (0,61)     | 0,2719  |
| ВАШ (седативні ефекти)      | +3,85 (6,28)     | 0,56 (1,94)****  | <0,0001 |

**Примітки.** \* – статистично значущим вважали значення  $p < 0,05$  ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ . Показник подано як середнє значення (SD). Критерій Манна-Уїтні; SD – стандартне відхилення. Не виявлено статистично значущої різниці в середній зміні розмірів висипань, інтенсивності еритеми та оцінці за SESI через 6 тиж у групах цетиризину і біластину. Проте в досліджуваних групах спостерігали суттєві відмінності щодо середньої зміни оцінки за SIWS, кількості нападів і седативного ефекту за ВАШ через 6 тиж проти вихідного рівня.

групами впродовж зазначеного часового проміжку було виявлено щодо середніх значень SIWS, кількості висипань і оцінки седативної дії за ВАШ (табл. 2).

В обох групах через 6 тиж спостерігали значні зміни загальної кількості лейкоцитів і еозинофілів у порівнянні з вихідним рівнем ( $p \leq 0,0001$ ). Кількість базофілів через 6 тиж, порівняно з вихідним рівнем, значно знизилась у групі цетиризину ( $p \leq 0,0001$ , а кількість моноцитів через 6 тиж істотно знизилась у групі біластину ( $p = 0,0033$ ). При порівнянні обох груп на предмет середньої різниці кількості моноцитів і базофілів через 6 тиж проти вихідного рівня значущим зниження кількості моноцитів ( $p = 0,042$ ) і базофілів ( $p \leq 0,0001$ ) виявилось у групі біластину.

Побічні ефекти спостерігали у 13 пацієнтів, які приймали цетиризин, і в 4 пацієнтів, які приймали біластин. Найпоширенішим побічним ефектом був седативний, він спостерігався у 8 пацієнтів групи цетиризину та у 2 – з групи біластину. Іншими небажаними явищами були головний біль, подразнення шлунка та сухість у роті, які частіше спостерігали в групі цетиризину. Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) не були виявлені в жодного пацієнта за весь період дослідження в обох групах.

## Обговорення

Найпоширенішим підходом до лікування ХСК є запобігання вивільненню гістаміну або блокування його дії на рецептори нервових і ендотеліальних клітин. Таким чином, АГП є першою лінією лікування ХСК. Потенціал АГП II покоління в лікуванні ХСК більш ніж очевидний, і ці засоби є основним методом лікування захворювання. У кількох клінічних випробуваннях було доведено, що цетиризин і біластин є найбільш ефективними при ХСК. Але було проведено недостатньо порівняльних досліджень ефективності цетиризину і біластину щодо терапії ХСК.

Тривалість дослідження становила 6 тиж відповідно до міжнародних стандартів і рекомендацій щодо проведення досліджень ефективності терапії ХСК. Вихідні дані не відрізнялися суттєво між досліджуваними групами за демографічними та клінічними параметрами. Це доводить однорідність учасників у досліджуваних групах. Жінок в обох групах було більше, ніж чоловіків, – приблизно 60% вибірки, що свідчить про гендерні відмінності в поширеності ХСК. Це саме

спостереження відповідає результатам попередніх досліджень ХСК [10].

Основною кінцевою точкою дослідження була різниця MTSS на початковому етапі та через 6 тижнів. Було виявлено значущу різницю між початковими показниками і показниками через 1; 3 та 6 тиж у групі цетиризину і біластину, однак при порівнянні двох груп між собою за середньою різницею MTSS через 1; 3 і 6 тиж більш статистично значущою різниця виявилась у групі біластину. Різниця MTSS у цій групі була також статистично значущою вже через тиждень. Це означає, що в групі біластину полегшення симптомів наставало раніше, про що свідчить зменшення кількості висипань і вираженості свербіж через тиждень.

## Доказова база ефективності і безпеки біластину в лікуванні ХСК і кореляція з даними поточного дослідження

Результати цього дослідження узгоджуються з результатами дослідження Zuberbier та співавт., в якому застосування біластину демонструвало зменшення загальної оцінки симптомів TSS [total symptom score] порівняно з вихідним рівнем значно більшою мірою, ніж плацебо ( $p < 0,001$ ), починаючи з 2-го дня лікування [8].

У дослідженні, проведеному Пателем і Данцигом, цетиризин значуще зменшив кількість пухирів, їх розмір, кількість епізодів кропив'янки та вираженість свербіж і був ефективнішим за плацебо [11]. У процесі нашого дослідження було виявлено суттєве зниження оцінки за шкалою SIWS, зменшення кількості та розмірів пухирів, вираженості еритеми та оцінки за SESI через 6 тиж у групі цетиризину, а також у групі біластину. При порівнянні обох груп за показниками SIWS та кількістю висипань виявлено значуще зниження показників у групі біластину ( $p \leq 0,0001$ ). Незважаючи на розширений пошук літератури, нам не вдалося знайти жодного дослідження, яке порівнювало б цетиризин і біластин із точки зору різниці оцінки за шкалою SIWS та кількості висипань.

Середня різниця MNW у групі біластину була виявлена вже на 1-му тиж порівняно з групою цетиризину. У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні фази I оцінювали ефективність одноразового перорального прийому біластину, цетиризину та плацебо.

У 21 здорового добровольця протягом 24 год порівнювали антигістамінні ефекти біластину, цетиризину і плацебо щодо спричинених гістаміном висипань. Автори не виявили суттєвих відмінностей в обох групах у вираженості і кількості висипань, але дія біластину розвивалася швидше, ніж цетиризину. Через 1,5 год в 11 з 12 добровольців, які приймали біластин, і у 3 з 11, які приймали цетиризин, як висип, так і еритема зменшилися на 70% ( $p = 0,003$ ) [12].

Результати поточного дослідження показують, що седативний ефект на 6-му тиж був вираженішим у групі цетиризину порівняно з групою біластину, і різниця була статистично значущою. Для оцінки седативного ефекту використовували ВАШ, яка показала значне збільшення седативного ефекту через 6 тиж проти вихідного рівня тільки в групі цетиризину. Седативна дія – добре відомий побічний ефект на тлі системного застосування АГП, але він частіше спостерігається в АГП I покоління [13].

Це узгоджується з дослідженням, проведеним Ремені та співавт., який порівнював вплив біластину і цетиризину на когнітивні функції. Щодо підвищення сонливості, то в поточному дослідженні цей побічний ефект спостерігали лише у 2 пацієнтів групи біластину, тоді як у групі цетиризину таких було 8 [13].

Несприятливий вплив АГП на ЦНС пов'язаний з їхньою здатністю проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і зв'язуватися з центральними  $H_1$ -рецепторами. Це, своєю чергою, залежить від ліпофільності молекули лікарського засобу, її молекулярної маси (ММ) і спорідненості до Р-глікопротеїну (Р-гр; білок-екстрактор ксенобіотичних речовин у ЦНС). Молекули АГП II покоління розглядають як субстрати Р-гр, тому вважають неседативними [14]. ММ біластину становить 463,61 г/моль, що більше, ніж у цетиризину (388,8). Висока ММ ускладнює проходження крізь ГЕБ, тому седативний ефект, відповідно, нижчий [15-17].

У біохімічних показниках крові (АСТ, АЛТ, сироватковий білірубін, лужна фосфатаза, сироватковий креатинін і сечовина) при прийомі як цетиризину, так і біластину відмінностей виявлено не було. Попереднє дослідження не виявило суттєвої різниці біохімічних показників через 4 тиж прийому цетиризину і біластину порівняно з вихідним рівнем [8].

Одним із важливих результатів поточного дослідження стало значне зниження загального рівня лейкоцитів і кількості еозинофілів в обох групах протягом 6 тижнів. Еозинофіли можуть посилювати кропив'янку за рахунок трьох механізмів: стовбурові клітини еозинофілів сприяють залученню і місцевому дозріванню опасистих клітин у тканинах; еозинофільні білки (основний білок, катіонний білок еозинофілів і пероксидаза еозинофілів) можуть провокувати дегрануляцію опасистих клітин; активовані еозинофіли також експресують тканинний фактор, основний ініціатор каскаду згортання крові, що призводить до утворення тромбіну. Інфільтрація еозинофілами може зумовити набряк тканин шкіри при кропив'янці, але також може, поряд зі збільшенням кількості опасистих клітин, підготувати шкіру до подальшого одужання. За допомогою гістологічних досліджень було виявлено еозинофіли та еозинофільні гранули у вогнищах кропив'янки [18]. Не вдалося знайти жодного дослідження, яке порівнювало б цетиризин і біластин із точки зору відмінностей кількості моноцитів і базофілів.

У поточному дослідженні частота побічних явищ, таких як головний біль, подразнення шлунка та седація, була вищою при застосуванні цетиризину порівняно з біластином. У цій роботі не було виявлено жодних змін на ЕКГ в обох групах, і ці результати можна порівняти з результатами попередніх досліджень [8].

Таким чином, результати дослідження щодо середньої TSS свідчать про те, що біластин був ефективнішим за цетиризин і його ефект проявився раніше – уже через тиждень, чого не спостерігали в групі цетиризину. Ми також виявили значну різницю за даними показників SIWS, кількості висипань. Отже, біластин є високоефективним АГП, навіть при застосуванні у стандартній дозі 20 мг на добу.

## Висновок

Результати дослідження свідчать про те, що біластин був більш безпечним і ефективним, ніж цетиризин, у пацієнтів із ХСК. Ефективність біластину проявлялася раніше, уже через тиждень, чого не спостерігали в групі цетиризину. На тлі застосування біластину реєстрували значне зменшення бальної оцінки за SIWS, кількості висипань і бальної оцінки седативного ефекту за ВАШ порівняно з цетиризином. Частота небажаних явищ, таких як головний біль, подразнення шлунка та седативний ефект, була вищою при застосуванні цетиризину порівняно з біластином. Жодних змін ЕКГ в обох групах виявлено не було. Сприятливий профіль переносимості препарату робить біластин високоефективним і кращим АГП у стандартній дозі 20 мг/добу.

Реферативний огляд статті Vishakha V. Sinha et al. Comparative study of efficacy and safety of cetirizine and bilastine in patients of chronic spontaneous urticaria: Open-label, randomized, parallel-group study», Perspectives in Clinical Research, Volume 14, Issue 4, October-December 2023.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10679568/>



## ДАЙДЖЕСТ

## НОВИНИ

**Антибіотики в лікуванні респіраторних вірусних інфекцій: корисно чи ні?**

Нове дослідження під керівництвом Єльського університету (м. Нью-Гейвен, штат Коннектикут, США) показує, що деяким респіраторним вірусним інфекціям (PBI), наприклад COVID-19 і грипу, можна запобігти або вилікувати їх за допомогою місцевого застосування антибіотика (АБ). Команда під керівництвом Акіко Івасаки і Чарльза Дела Круза успішно перевірила на моделях тварин ефективність інтраназального застосування неоміцину, АБ з групи аміноглікозидів для профілактики й лікування PBI. Пізніше дослідники виявили, що схожий підхід – цього разу із застосуванням безрецептурної мазі неоспорин, що містить неоміцин, – також зумовлює швидку імунну відповідь за допомогою активації інтерферон-стимульованих генів (ISG).

У своєму дослідженні вчені виявили, що миші, яким інтраназально вводили неоміцин, показали надійну лінію захисту ISG проти SARS-CoV-2 і високовірулентного штаму вірусу грипу А. Також було помічено, що інтраназальне застосування неоміцину значно зменшувало контактну передачу SARS-CoV-2 у хом'яків. За словами дослідників, інтраназальне застосування неоспорину також ініціювало сильну експресію ISG у підгрупі здорових добровольців. Ці результати показують, що можна оптимізувати використання АБ для запобігання PBI та їх поширенню серед людей. Цей підхід спрямований на активацію імунної відповіді, тому має працювати незалежно від виду вірусу.

Респіраторні віруси щороку вражають мільйони людей. Станом на 2024 рік глобальна пандемія COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, призвела до 774,5 млн випадків в усьому світі, а глобальна смертність становить 6,9 млн людей. Віруси грипу щороку стають причиною майже 5 млн випадків тяжких захворювань і 500 тис смертей в усьому світі. Сьогодні більшість терапевтичних засобів, які використовують для боротьби з PBI, у тому числі противірусні препарати, моноклональні антитіла та реконвалесцентна плазма терапія, вводять внутрішньовенно або перорально. Вони спрямовані на призупинення прогресування наявних інфекцій. На думку дослідників, інтраназальна терапія має набагато більше шансів зупинити інфекції, перш ніж вони поширяться на нижні дихальні шляхи та спричинять серйозні захворювання.

Джерело: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2319566121>

**Створення вакцини для боротьби з MRSA та іншими інфекціями, стійкими до антибіотиків**

Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) – це група грамположитивних бактерій, які генетично відрізняються від інших штамів *S. aureus*. У 2019 р. цей збудник спричинив понад 100 тис смертей в усьому світі через стійкість до АБ. Окрім цього, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у цьому ж році стійкі до АБ інфекції вбили понад 1 млн осіб на планеті. Лікарів і дослідників непокоїть той факт, що за такої тенденції через 20 або 30 років більшість АБ перестануть бути ефективними, що поверне людство в «доантибіотикову» епоху. У дослідженні Nature Communications співробітники Мічиганського державного університету повідомили про прорив, який допоможе впоратися з цією глобальною загрозою. Зокрема, команда створила багатонадійну вакцину-кандидат проти бактерій, стійких до АБ.

Аби розробити вакцину, дослідники мають визначити ефективний антиген, що забезпечить стимулювання імунної відповіді і продукування антитіл, які боротимуться з майбутньою інфекцією. Хоча більшість вакцин створюють на основі білкових антигенів, співробітники університету для створення цієї вакцини прагнули використати вуглеводи. Полісахарид полі-β-(1-6)-N-ацетилглюкозамін, або PNAG, – це вуглевод, що міститься в клітинних стінках стафілокока, багатьох інших бактерій і навіть грибків. Така поширеність робить його надзвичайно корисним, пропонуючи потенційний захист від багатьох патогенів одночасно.

PNAG – і вуглеводи загалом – схожі на мозаїку. Існує безліч способів розташувати їхні окремі фрагменти, але лише деякі забезпечують бажаний терапевтичний ефект. Подібно до того як зміна кількох плиток у мозаїці може створити абсолютно інше зображення, заміна цих шматочків або навіть зміна їх розташування в молекулі PNAG впливає на ефективність вуглеводу як потенційного антигену. Для свого дослідження команда вчених створила бібліотеку з 32 різних структур PNAG. Усі вони були пентасахаридами, що відрізнялися лише деякими фрагментами.

Учені виявили, що два найбільш перспективні пентасахариди PNAG забезпечують високий рівень захисту від стафілокока та MRSA в мишей. У дослідженнях на тваринах нова вакцина перевершила іншу систему доставки вакцини PNAG, яка нині проходить випробування на людях. Співробітники також виявили, що під час тестів їх вакцина з таким складом чинила мінімальний вплив на біохімію кишкового мікробіому. Зараз команда готується до майбутніх випробувань нової вакцини-кандидата.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47457-4>

**Нова методика аналізу дихання для моніторингу стану здоров'я пацієнтів**

Дослідники використовують аналіз дихання, щоби контролювати стан здоров'я пацієнтів у реальному часі та перевіряти рівні певних ліків. Учені з Базельського університету й Університетської дитячої лікарні у Швейцарії розробили методику, яка дає можливість вимірювати параметри видихуваного повітря в маленьких пацієнтів. Результати було опубліковано в журналі *Frontiers in Endocrinology*. Порівняння показало, що забір проб повітря був таким самим надійним способом моніторингу, як і звичайний аналіз крові. Діти, які перебували у відділенні інтенсивної терапії через діабетичний кетоацидоз – ускладнення діабету, яке може бути небезпечним для життя, – були під наглядом під час лікування і стали учасниками досліджень.

Останнім часом дослідники університету розробляли дихальні тести для визначення концентрації та корегування дози протиепілептичних препаратів у дітей. Однак оскільки їх метод передбачав дихання безпосередньо в лабораторний аналізатор, його не можна було використовувати у відділеннях інтенсивної терапії та операційних. Але тепер, коли команда розробила спеціальні мішки, здатні збирати до 1,2 л видихуваного повітря, пацієнти можуть залишатися в ліжку. Пакети, які виглядають як звичайні поліетиленові, доставляють прямо в лабораторію та підключають до мас-спектрометра для хімічного аналізу.

Використовуючи цю надзвичайно чутливу техніку, науковці змогли виявити широкий спектр сполук. Цей метод можна застосовувати для одночасного визначення концентрації ліків і фізичної реакції, тому аналіз зразків повітря можна застосовувати не лише для лікування пацієнтів із діабетом. Учені сподіваються, що незабаром такий аналіз стане частиною стандартної терапії у відділеннях інтенсивної терапії. Окрім цього, метод довів свою ефективність щодо протиепілептичних засобів. Потенційно його можна використовувати для вимірювання дози анестетика під час операції.

Джерело: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1360989/full>

**Клінічні випробування показують, що цитизин може допомогти людям відмовитися від електронних сигарет**

Електронні сигарети (ЕС) – це пристрої з елементами живлення, які нагрівають рідину, що містить нікотин, пропіленгліколь і/або гліцерин з ароматизаторами, утворюючи аерозоль («вейп»). Поширеність використання ЕС серед дорослих США, особливо молоді, зростає, досягнувши у 2021 р. 4,5% серед усіх дорослих і 11,0% серед дорослих віком від 18 до 24 років. Майже половина з цих людей хотіли б кинути курити, але не можуть через нікотинову залежність. Згідно з результатами нового клінічного випробування під керівництвом Ненсі Ріготті, дослідниці з Масачусетської загальної лікарні, членкині – засновниці системи охорони здоров'я Масачусетса, рослинний алкалоїд цитизин може бути ефективним засобом, який допоможе відмовитися від шкідливої звички. Результати дослідження опубліковані в *JAMA Internal Medicine*.

У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 160 дорослих, які використовували ЕС, отримували протягом 12 тиж цитизин або плацебо в таблетках. Наприкінці лікування учасники, які отримували алкалоїд, мали вдвічі більше шансів успішно утриматися від вейпінгу протягом 9-12 тиж, ніж учасники з групи плацебо (31,8% проти 15,1% відповідно). Препарат добре переносився з порівнянною частотою побічних ефектів між групами. Дослідження проводили в Масачусетській загальній лікарні та чотирьох інших закладах.

Хоча цитизин широко використовують для відмови від куріння в Східній Європі, він залишається майже невідомим за її межами, тому не має схвалення від Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA). Молекулярна структура алкалоїду схожа з нікотином, і він має аналогічні фармакологічні ефекти. Цитизин є частковим агоністом нікотинових ацетилхолінових рецепторів. У результаті сполука приносить курцям задоволення, подібне до викурювання сигарет, зменшуючи бажання курити, тяжкість симптомів нікотинової абстиненції, а також відчуття насолоди від викурених сигарет.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2818194>

**За останні пів століття вакцини врятували 154 мільйони життів**

Міжнародна група дослідників у галузі охорони здоров'я та медицини, у тому числі співробітників ВООЗ, які працюють з економістами та фахівцями з моделювання, виявила, що використання вакцин за останні пів століття врятувало життя приблизно 154 млн людей. У своєму дослідженні, опублікованому в *The Lancet*, учені використовували математичне і статистичне моделювання, щоб оцінити кількість врятованих життів завдяки вакцинації, а потім додали їх, щоб отримати загальну суму. За підрахунками, у 2024 р. дитина молодше 10 років, вакцинована за графіком, має на 40% більше шансів дожити до наступного дня народження, якщо порівняти з гіпотетичним сценарієм відсутності вакцинації. Підвищена ймовірність виживання спостерігається навіть у пізньому дорослому віці.

Учені були націлені на оцінку ступеня успіху Розширеної програми імунізації (EPI), започаткованої ВООЗ в 1974 році. Мета EPI полягала в тому, аби вакцинувати всіх дітей у світі від найпоширеніших смертельних захворювань. На початку програми список налічував 7 хвороб, у подальшому його було розширено до 13 (туберкульоз, COVID-19, дифтерія, гепатит В, інфекція, спричинена *H. influenzae* типу В, вірусом папіломи людини, кір, краснуха, пневмококова інфекція, кашлюк, поліомієліт, ротавірусна інфекція і правець). У рамках цих зусиль було проведено дослідження з розроблення вакцин, їх тестування і використання після того, як вони будуть визнані безпечними й ефективними. З моменту свого створення програма EPI призвела до розроблення багатьох вакцин і вакцинації мільйонів людей.

Робота полягала у зборі та аналізі даних на локальному, регіональному і глобальному рівнях. У рамках цих зусиль на основі даних про вакцинацію світової популяції за 50 років створили 22 моделі. Потім команда використала моделі для оцінки врятованих життів і виявила, що з 1974 року загальна їх кількість становить приблизно 154 мільйони. Дослідницька група також визначила, що діти отримали найбільшу користь від вакцинації – 101 млн врятованих дітей були віком до 1 року. Також було доведено, що програми вакцинації мали значний вплив на рівень дитячої смертності – за останні пів століття показники в усьому світі знизилися на 40%. Окрім цього виявили, що вакцина проти кору зробила найбільший вплив – вона врятувала 60% життів.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00850-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00850-X/fulltext)

# Пам'яті Георгія Миколайовича Дранніка

(1941–2024)



Наукова медична спільнота України з глибоким сумом повідомляє, що 21 травня 2024 року пішов із життя Георгій Миколайович Драннік, доктор медичних наук (1980), професор (1986), лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2018 р.), завідувач лабораторії імунології ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» упродовж 42 років.

Основними напрямками наукової діяльності Георгія Миколайовича Дранніка було вивчення патогенетичних механізмів розвитку урологічних захворювань шляхом визначення рівнів біологічних маркерів за допомогою імунологічних методів із метою розроблення та впровадження персоналізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики хвороб.

Георгій Миколайович працював в Інституті урології з 1968 року, а з 1987-го очолював на громадських засадах створений уперше в Україні науково-дослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. Був головним розробником і керівником Програми «Захист та реабілітація імунної системи населення України» під керівництвом Державного комітету України з питань науки і технологій Кабінету міністрів України, а потім – Міністерства України у справах науки і технологій у рамках програми «Здоров'я населення України» (1992-1999 рр.). З 1992 по 2004 рік. Г.М. Драннік – Головний фахівець МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, з 2001 по 2010 рік – голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи й за безпосередньої участі Г.М. Дранніка розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення і впровадження в практику охорони здоров'я служби клінічної імунології (накази МОЗ №104 від 1998 р. та №422 від 2002 р.).

Професор Г.М. Драннік – перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, автор першої в Україні Програми викладання дисципліни, перших навчальних посібників (1999; 2003; 2006; 2010) та першого підручника з клінічної імунології та алергології українською мовою (2006), підготовлено кадри вищої кваліфікації для медичних закладів вищої освіти України.

З 1998 року професор Г.М. Драннік – президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), останні роки – Почесний президент УТІАІ. Історію створення Служби та викладання клінічної імунології описано в монографії «Краткий очерк о развитии клинической иммунологии в Украине (2013). Професор Г.М. Драннік – засновник (1998) і до останнього часу головний редактор першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», був членом редакційних рад журналів, що входять до бази «Scopus»: «Український журнал нефрології та діалізу», «Здоров'я чоловіка». Під керівництвом Георгія Миколайовича підготовлено 11 докторів та 31 кандидат медичних наук. Він є автором понад 800 наукових робіт, у тому числі 15 монографій.

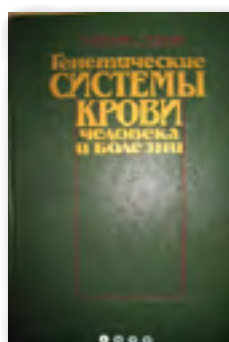
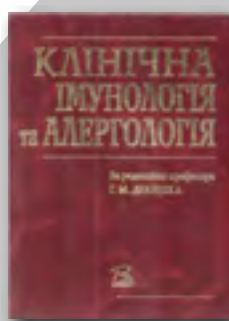
Георгій Миколайович був членом Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ), нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1979); Почесною грамотою Президії НАМН України (2002); йому присвоєно звання Почесного професора Харківського державного медичного університету (2007). Рішенням Комітету з Державних премій України в галузі науки і техніки від 05.11.2018 р. проф. Георгія Миколайовича Дранніка з групою співавторів нагороджено Державною премією України за роботу «Наукова розробка та впровадження персоналізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань».

Завдяки високому професійному рівню його роботи та наукові дослідження визнавалися в Україні та світі. Усі ми втратили не лише відомого фахівця-імунолога, а й Людину з великої літери, якій були притаманні найкращі людські якості, такі як інтелігентність, колегіальність, порядність, готовність від щирого серця допомогти всім, хто цього потребує. Під час спілкування з Георгієм Миколайовичем ми завжди заряджалися новими ідеями, його світлою і теплою енергією. Наукова спільнота втратила відомого й авторитетного фахівця, якого любили і поважали всі, хто працював поруч. Його енергійність, прагнення наукового пошуку, оптимізм, доброзичливість залишаться в пам'яті його колег та учнів назавжди.

*Коллективи ДУ «Інститут урології НАМН України», кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, громадські організації «Українське Товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації», «Українська Асоціація урологів України», «Українська Асоціація нефрологів і фахівців із трансплантації нирки» глибоко сумують із приводу непоправної втрати. Світла пам'ять високопрофесійному фахівцю та чудовій людині!*

*Державна установа «Інститут урології АМН України»*

*Видавничій Дім «Здоров'я України» і редакція тематичного номеру «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» висловлює щирі співчуття рідним, близьким, колегам і учням Георгія Миколайовича!  
Світла пам'ять!*



## З М І С Т

## ПАМ'ЯТЬ

Пам'яті Георгія Миколайовича Дранніка (1941–2024) ..... 6

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Порівняльне дослідження ефективності та безпеки цетиризину і біластину в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою**

**Відкрите рандомізоване дослідження в паралельних групах**

У новому рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою порівнювали безпеку й ефективність застосування біластину з цетиризином. .... 3-4

**Терапія алергійного риніту: місце пероральних антигістамінних препаратів у сучасних міжнародних рекомендаціях**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, стрімке зростання поширеності алергійних захворювань та астми в останні десятиліття пов'язане також зі змінами клімату, глобальним потеплінням і забрудненням довкілля. Зазначені чинники безпосередньо впливають на тяжкість симптомів, що робить алергійні захворювання та астму типовим прикладом хронічних захворювань унаслідок екологічного забруднення. .... 18-19

**Європейські рекомендації з atopічного дерматиту (EuroGuiDerm)**

**Частина I: Системна терапія**

Метою цього керівництва є надання рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на atopічний дерматит будь-якого ступеня тяжкості та всіх вікових груп. .... 20-23

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Хронічний риносинусит**

**Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 2023**

У документі, розробленому на основі заснованої на доказах клінічної настанови «Риносинусити», наведено найліпшу практику надання медичної допомоги пацієнтам із хронічним риносинуситом. .... 10-14

**Тонзиліти і тонзилоліти: діагностика і лікування**

Зазвичай причиною захворювання є вірусна інфекція, передача збудника відбувається повітряно-крапельним шляхом від пацієнтів із гострим тонзилітом або, у рідкісних випадках, – через безсимптомних носіїв. Тонзилоліти, так звані камені в мигдаликах, можуть бути наслідком рецидивного тонзиліту, хоча точна причина їх появи залишається нез'ясованою. .... 24-26

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Оксидативний стрес та антиоксиданти в патогенезі та лікуванні COVID-19**

Вивчення біохімії оксидативного стресу є одним із важливих напрямів фундаментальних досліджень з медицини, адже на молекулярному рівні численні фізіологічні й патологічні процеси в організмі відбуваються за участю реакцій окиснення та відновлення. Підтримання балансу між окиснювальним потенціалом і антиоксидантами є необхідною умовою для нормального функціонування організму.

С.Г. Опімах ..... 15-17

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Європейський тиждень імунізації 2024:**

**50-річчя Розширеної програми імунізації**

Імунізація є одним з найефективніших та найбезпечніших методів профілактики інфекційних захворювань у світі. Завдяки вакцинації вдалося досягти значних успіхів у боротьбі з такими небезпечними хворобами, як натуральна віспа, поліомієліт та правець матерів і новонароджених. Однак, незважаючи на досягнення, усе ще є значні прогалини в охопленні імунізацією, особливо в країнах із низьким рівнем доходу. .... 8-9

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

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

**Редакційна колегія**

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

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

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

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

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

Контакти:

Редакція ..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)  
Відділ маркетингу ..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)  
Відділ передплати та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
Підписано до друку: червень 2024.  
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162  
Замовлення № 0232  
Загальний наклад **12 750** прим.

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 «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

# Європейський тиждень імунізації 2024: 50-річчя Розширеної програми імунізації

**Імунізація є одним з найефективніших та найбезпечніших методів профілактики інфекційних захворювань у світі. Завдяки вакцинації вдалося досягти значних успіхів у боротьбі з такими небезпечними хворобами, як натуральна віспа, поліомієліт та правець матерів і новонароджених. Щороку імунізація дає змогу зберегти від 3,5 до 5 млн життів. Однак, незважаючи на досягнення, усе ще є значні прогалини в охопленні імунізацією, особливо в країнах із низьким рівнем доходу. Забезпечення рівного доступу до вакцин для всіх дітей світу, незалежно від регіону проживання та соціоекономічного статусу, залишається актуальною проблемою.**

**Ключові слова:** всесвітній тиждень імунізації, календарь щеплень, вакцинація в Україні.

В останній тиждень квітня 2024 року за ініціативою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в усіх країнах світу відзначають Всесвітній тиждень імунізації. Метою цього широкомасштабного заходу є поліпшення розуміння важливості вакцинації серед громадськості для запобігання інфекційним захворюванням та збереження життя. В Україні цей захід відзначають із 2005 року.

Також щороку в Європейському регіоні ВООЗ відзначають **Європейський тиждень імунізації (ЄТІ)**, спрямований на просування вакцинації як інструменту профілактики захворювань і збереження життя. Цього року ЄТІ співпадає з **50-ю річницею впровадження ВООЗ Розширеної програми імунізації (ЕРІ)**, мета якої – забезпечити доступ до життєво необхідних вакцин кожній дитині у світі незалежно від регіону проживання та соціоекономічного статусу. Саме тому тема Всесвітнього тижня імунізації в 2024 р. – **«50-річчя Розширеної програми імунізації»**.

Напередодні Всесвітнього тижня імунізації ВООЗ опублікувала відповіді на найпоширеніші питання стосовно вакцинації:

**1. Що таке вакцинація?** Вакцинація – це простий, безпечний та ефективний спосіб захисту від хвороб до того, як людина вступить у контакт з їх збудниками. Вакцинація задіє природні захисні механізми організму для формування стійкості до низки інфекційних захворювань і робить імунну систему сильнішою.

**2. Який принцип дії вакцини?** Вакцини знижують ризик захворювання, активуючи природні захисні механізми для формування імунітету до збудника хвороби. Вакцинація провокує імунну відповідь організму, яка розпізнає збудника хвороби, починає виробництво антитіл та запам'ятовує збудника, щоб боротися з ним у майбутньому.

**3. Чому щеплення починають робити з такого раннього віку?** Найчастіше діти грудного та раннього віку найбільшою мірою схильні до хвороби, адже розвиток їхньої імунної системи ще не завершився і їхній організм меншою мірою здатний боротися з інфекціями. Тому вкрай важливо щеплювати дітей згідно з рекомендованим графіком.

**4. Чи можна дитині за один раз вводити більше однієї вакцини?** Наукові дані свідчать про те, що одночасне введення кількох вакцин негативних наслідків не має. Можливість поєднати введення декількох вакцин дає змогу зменшити кількість ін'єкцій і знизити дискомфорт, який заподіюється дитині.

**5. Як ВООЗ сприяє забезпеченню безпеки вакцин?** ВООЗ допомагає країнам створювати надійні системи безпеки вакцин і застосовувати суворі міжнародні стандарти для їх регулювання. Разом із вченими з різних країн світу експерти ВООЗ здійснюють постійний моніторинг з метою збереження безпеки вакцин.

Окрім цього, варто нагадати декілька важливих і позитивних моментів, пов'язаних з поширенням імунізації у світі:

**1. Імунізація дає можливість зберегти від 3,5 до 5 млн життів щороку.**

**2. Завдяки імунізації у світі більше не фіксують випадки натуральної віспи – цю небезпечну хворобу було повністю викорінено.**

**3. Завдяки масовим кампаніям із вакцинації світ наблизився до викорінення поліомієліту – небезпечного захворювання, що може призводити до невиліковних паралічів.**

**4. Правець матерів і новонароджених було еліміновано в Південно-Східній Азії в 2016 р. та в Американському регіоні в 2017 році.**

**5. Деякі вакцини запобігають розвитку онкологічних захворювань, а саме вакцина проти гепатиту В і вакцина проти вірусу папіломи людини.**

Всесвітній тиждень імунізації має за мету **привернення уваги суспільства до важливості імунізації** – першорядного профілактичного заходу, спрямованого на захист від інфекційних захворювань, а також **поширення ідеї вакцинації**.

Тож важливо дотримуватися **Національного календаря профілактичних щеплень** – документу, що містить перелік обов'язкових профілактичних щеплень та оптимальні строки їх проведення. В Україні Національний календар профілактичних щеплень передбачає **імунізацію проти 10 захворювань**: туберкульозу, гепатиту В, кору, епідемічного паротиту (свинки), краснухи, дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту та Ніб-інфекції (див. рис.).

Дотримання Національного календаря профілактичних щеплень є **надзвичайно важливим** для забезпечення ефективного захисту від інфекційних захворювань. Своєчасна вакцинація допомагає сформувати **стійкий імунітет** і запобігти розвитку потенційно небезпечних ускладнень.

Усі вакцини, передбачені Національним календарем профілактичних щеплень, **наявні в Україні і є безоплатними**. Тому батькам рекомендується перевірити, чи має їхня дитина всі необхідні щеплення відповідно до віку. Дорослим також важливо пам'ятати про необхідність **ревакцинації** впродовж останніх 10 років.

Окрім щеплень, внесених до Національного календаря, важливо подбати про **вакцинацію проти COVID-19**, яка також є доступною і безоплатною. Бустерні дози

вакцини проти COVID-19 забезпечують додатковий захист від важкого перебігу хвороби та її ускладнень.

В Україні в рамках Всесвітнього тижня імунізації Міністерство охорони здоров'я спільно з ЮНІСЕФ та партнерами проводять низку заходів, спрямованих на підвищення обізнаності населення про імунізацію та поліпшення доступу до послуг із вакцинації. Зокрема, в усіх областях працюють мобільні вакцинальні бригади медиків – як у точках «Спільно» від ЮНІСЕФ, розташованих у Києві, Одесі, Харкові, Дніпрі, Львові, так і на вокзалах, площах і скверах. Щеплення за Національним календарем профілактичних щеплень і ревакцинацію мобільні команди медиків проводять у Містечках здоров'я.

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, у 2023 р. лише 83,4% дітей віком до року отримали три дози щеплення проти дифтерії-правця-кашлюка. Щеплення проти поліомієліту у 2023 р. отримали 84,9% дітей віком до року.



Віктор Ляшко

*«В умовах війни, масового переміщення і скупчення людей ризик поширення інфекцій зростає. Найефективніший спосіб захисту дітей та дорослих від інфекційних хвороб – вакцинація. Для того щоб сформувати колективний імунітет, 95% дітей мають бути щеплені всіма вакцинами, що належить в їхньому віці. При цьому не менше 80% дорослих мають вчасно робити бустерні щеплення проти правця і дифтерії – це допоможе захиститися від правця і сформувати колективний імунітет від дифтерії. У Всесвітній тиждень імунізації хотів би нагадати всім про важливість вчасної вакцинації для дітей та дорослих. Якщо раптом якесь щеплення пропущене – зробіть його якнайшвидше», – зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.*

Щеплення проти правця і дифтерії – це допоможе захиститися від правця і сформувати колективний імунітет від дифтерії. У Всесвітній тиждень імунізації хотів би нагадати всім про важливість вчасної вакцинації для дітей та дорослих. Якщо раптом якесь щеплення пропущене – зробіть його якнайшвидше», – зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

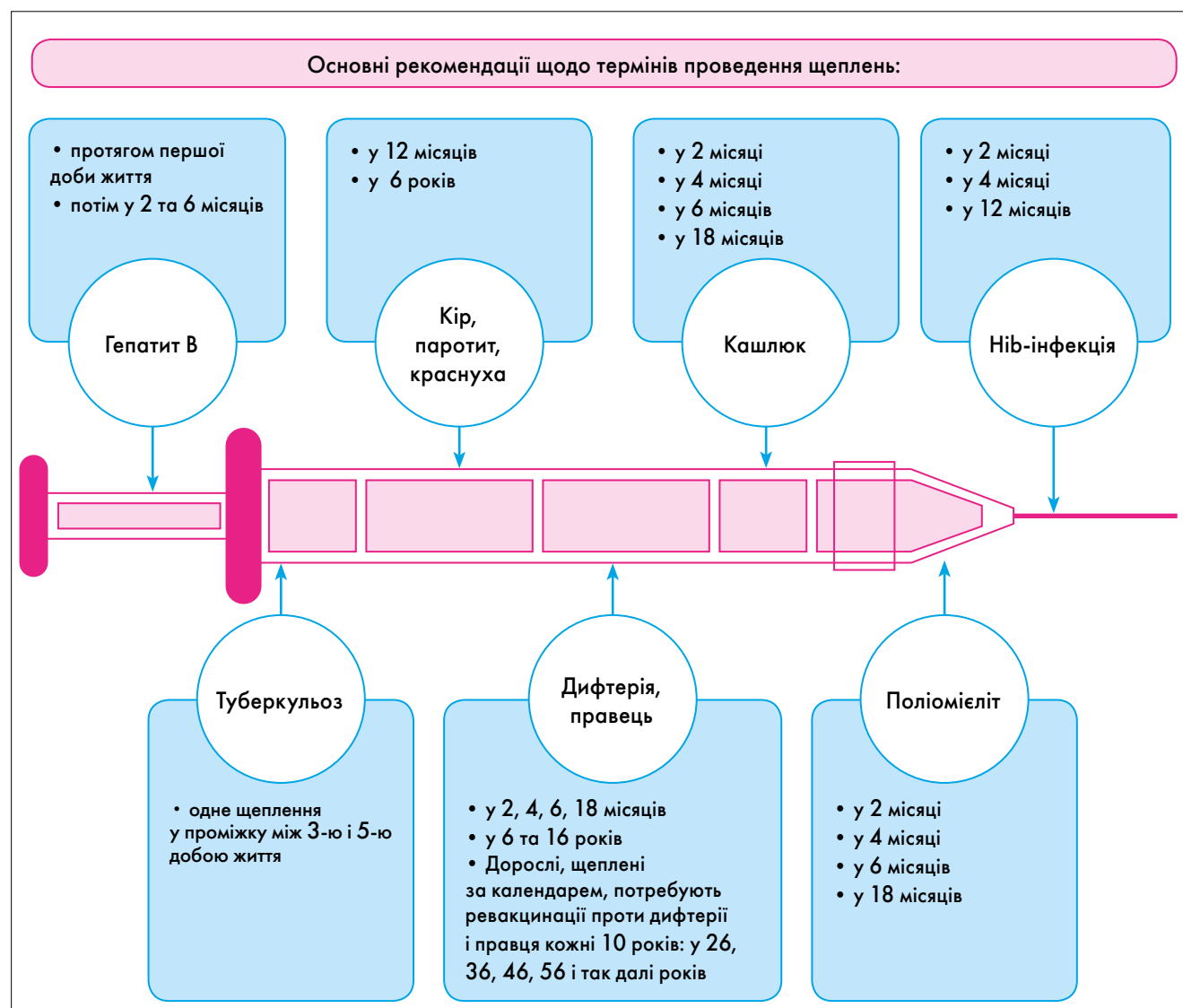


Рис. Національний календар профілактичних щеплень





Мунір Мамедзаде

«ЮНІСЕФ нагадує, що вакцинація – це прояв піклування. Ми заохочуємо всіх батьків відвідати медичні заклади, щоб вакцинувати своїх дітей, та завітати до точок «Спільно» від ЮНІСЕФ, щоб дізнатися більше про імунізацію. Що більше людей захищають себе та своїх дітей, то менший ризик для здоров'я усіх в Україні», – наголосив голова представництва ЮНІСЕФ в Україні

Мунір Мамедзаде.

**Мобільні вакцинальні бригади**

Протягом Всесвітнього тижня імунізації 2024 року в Україні працювали мобільні вакцинальні бригади медиків, які проводили щеплення за Національним календарем профілактичних щеплень та ревакцинацію в точках «Спільно» від ЮНІСЕФ у Києві, Одесі, Харкові, Дніпрі та Львові, а також на вокзалах, площах і скверах.

**Статистика охоплення вакцинацією**

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, у 2023 р. **83,4%** дітей віком до одного року отримали три дози щеплення проти дифтерії-правця-кашлюка, а **84,9%** дітей віком до одного року отримали щеплення проти поліомієліту. Ці показники підкреслюють необхідність подальших зусиль для поліпшення охоплення вакцинацією.

**Важливість формування колективного імунітету**

Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко наголосив на важливості вакцинації як **найефективнішого способу захисту дітей і дорослих від інфекційних хвороб**. Для формування колективного імунітету необхідно, щоб **95% дітей були щеплені всіма вакцинами відповідно до віку**, а також не менше 80% дорослих мають вчасно робити бустерні щеплення проти правця і дифтерії.



**Просвітницькі заходи та вікторини**

У просторах «Спільно» протягом 25-28 квітня проводилися захопливі вікторини для дітей, під час яких вони дізналися про віруси, бактерії та способи захисту від них. Учасники вікторин отримали призи, що заохочує їх до участі та підвищує зацікавленість у темі імунізації.



**Закупівля вакцин і поліпшення інфраструктури холодового ланцюга**

ЮНІСЕФ на запит Міністерства охорони здоров'я України у 2023 р. та на початку 2024 р. закупив майже



**3 млн доз вакцин** проти різних захворювань за підтримки міжнародних партнерів. Окрім того, ЮНІСЕФ співпрацює зі Світовим банком, глобальним Альянсом із вакцин та імунізації (Gavi) та Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) для поліпшення інфраструктури холодового ланцюга

в Україні. Уже закуплено й доставлено майже 6600 холодильників і морозильних камер, які забезпечать ефективне зберігання вакцин у майже 80% пунктах вакцинації.

**Висновки**

Всесвітній тиждень імунізації 2024 року в Україні відзначився низкою заходів, спрямованих на підвищення обізнаності населення про важливість вакцинації та поліпшення доступу до послуг з імунізації. Зусилля Міністерства охорони здоров'я, ЮНІСЕФ та партнерів включали роботу мобільних вакцинальних бригад, просвітницькі заходи для дітей, закупівлю вакцин і поліпшення інфраструктури холодового ланцюга. Ці дії мають на меті забезпечити захист якомога більшої кількості дітей, дорослих і громад від хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації.

# КАЛЕНДАР ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЩЕПЛЕНЬ

ЧИННИЙ СТАНОМ НА СІЧЕНЬ 2023 РОКУ

| Вакцинація проти   | Новонароджений                                       | 6 тижнів | 2 місяці  | 4 місяці   | 6 місяців  | 9 місяців  | 12 місяців  | 18 місяців                                   | 2 роки | 5 років   | 6 років            | 9-14 років | 16 років | Дорослі 18+ років   |
|--|--|----------|---|------------|--|--|---|--|--------|---|--------------------|------------|----------|---|
| Гепатиту В   | 1 доза   |          | 2 доза  |            | 3 доза   |  |   |  |        |   |                    |            |          | Ввести три дози (1-2 доза – інт. 1 місяць, 2-3 доза – інт. 5 місяців)   |
| Туберкульозу (БЦЖ)                                       |  |          |   |            |  |  |   |  |        |   |                    |            |          | Раніше не вакцинованим: віком понад 2 міс. при негативному результаті РМ  |
| Кашлюка, дифтерії, правця (КДП)<br>Дифтерії, правця (ДП) |  |          | 1 доза КДП  | 2 доза КДП | 3 доза КДП   |  |   | 4 доза КДП                                   |        |   | ДП                 |            | ДП       | ДП кожні 10 років   |
| Поліомієліту   |  |          | 1 доза ІПВ  | 2 доза ІПВ | 3 доза ОПВ   |  |   | 4 доза ОПВ                                   |        |   | ОПВ                | 14 р ОПВ   |          | За епідоказами  |
| Ніб-інфекції   |  |          | 1 доза  | 2 доза     |  |  | 3 доза  | Щеплення проводиться до 4 р. 11 міс. 29 днів |        |   |                    |            |          | За станом здоров'я. Раніше не вакцинованим: ≥ 5 років - 1 доза  |
| Кору, епідемічного, паротиту, краснухи                   |  |          |   |            |  | При несприятливій епідситуації 1 доза (до 12 міс не зараховується) | 1 доза  |  |        |   | 2 доза             |            |          |   |
| Пневмококової інфекції                                   |  |          | 1 доза  | 2 доза     |  |  | 3 доза  |  |        |   |                    |            |          | 10-валентна кон'югована<br>13-валентна кон'югована одноразово 0,5 мл  |
| Ротавірусної інфекції                                    |  |          | 1 доза  | 2 доза     |  |  |   |  |        |   |                    |            |          | Моновалентна: Вакцинація має бути проведена до 24 тижнів життя<br>Пентавалентна: Вакцинація має бути проведена до 32 тижнів життя |
| Менінгококової інфекції                                  | А, С, Y та W-135 кон'югована правцевим анатоксином   |          | 1 доза  | 2 доза     |  |  | 3 доза  |  |        |   |                    |            |          |   |
|  | А, С, Y та W-135 кон'югована дифтерійним анатоксином |          |   |            |  | 9-23 міс.: 2 дози з інтервалом 3 міс.                              |   |  |        |   |                    |            |          | 15 - 55 р., якщо після попередньої дози мін. 4 роки - одноразово  |
|  | Серогрупа В  |          | 2-5 міс.: 3 дози з інт. > 1 міс., або 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. в 12-15 міс |            | 6-11 міс.: 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. на 2 році, але інт. > 2 міс |  | 12 міс - 2 р.: 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. > 12-23 міс. |  |        |   |                    |            |          | 2р. + та дорослі: 2 дози з інт. > 1 міс. Ревакц. лише при збереженні ризику   |
| Вітряної віспи   |  |          |   |            | 1 доза   |  |   |  |        |   |                    |            |          | Ввести 2-гу дозу через 6 т. після 1-ої дози (але не раніше 4 т. від введення 1 дози)  |
| Гепатиту А   |  |          |   |            |  |  | 1 доза  |  |        |   |                    |            |          | Ввести 2-гу дозу через 6 міс  |
| Папіломавірусної інфекції                                |  |          |   |            |  |  |   |  |        | Бівалентна (серотипи: 16, 18)<br>Квадривалентна (серотипи: 16, 18, 6, 11) | 2 дози (інт. 6 м.) |            |          | ≥ 15 р. - 3 дози: 0-1-6 міс.<br>≥ 14 р. - 3 дози: 0-2-6 міс.  |
| Жовтої лихоманки   |  |          |   |            |  | 6 - 9 міс. не рекомендована, за винятком особливих обставин        |   |  |        |   |                    |            |          | 1 доза (ВООЗ: ревакцинація не проводиться)  |
| Кліщового енцефаліту                                     |  |          |   |            |  |  |   |  |        |   |                    |            |          | 3 дози. Перша ревакцинація через 3 роки, наступні - кожні 5 років від першої ревакцинації   |
| Черевного тифу   |  |          |   |            |  |  |   |  |        |   |                    |            |          | 1 доза. Ревакцинація кожні 3 р, якщо є ризик захворювання   |
| Грипу  |  |          |   |            |  |  |   |  |        |   |                    |            |          | Вперше в житті (лише для дітей ≥ 9 років); 2 дози з інт. в 28 днів, надалі - 1 доза щороку<br>1 доза щороку                       |

● Вакцинація в рамках календаря щеплень. Вакцини забезпечуються в рамках Національної програми імунізацій (НПІ)

● Рекомендовані щеплення, що не забезпечуються НПІ. Приведені варіанти вакцинації

● Можливість проведення вакцинації, якщо щеплення проводяться поза календарем / рекомендований вік. (схему вакцинації уточніть у свого лікаря)

● Проведення вакцинації в окремих ситуаціях

● Вакцинація не проводиться менше / до вказаного віку; понад вказаного віку включно; КДП = АКДП / АакДА; ДП = АДП / АДП-М

Міністерство охорони здоров'я України | Центр громадського здоров'я | USAID | PACT | Коаліція за вакцинацію | Розбудова стійкої системи громадського здоров'я | vaccine.org.ua

Створення інформаційного продукту стало можливим завдяки щирій підтримці американського народу, наданій через Агентство США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст є винятковою відповідальністю громадської спілки «Коаліція за вакцинацію» і не обов'язково відображає погляди Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) або уряду США.

# Хронічний риносинусит

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 2023

Хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, зокрема хронічний риносинусит (ХРС), є значущим навантаженням для системи охорони здоров'я і для самого пацієнта. В Уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД), розробленому на основі заснованої на доказах клінічної настанови «Риносинусити», наведено найліпшу практику надання медичної допомоги пацієнтам із ХРС. Використання викладених підходів до обстеження і лікування пацієнтів із ХРС рекомендується клінічною настановою «Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу та поліпів носа 2020» (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS 2020). Документ розроблений мультидисциплінарною робочою групою представників різних медичних спеціальностей.

### I. Паспортна частина

**Діагноз:** Хронічний риносинусит  
**Коди стану або захворювання. НК 025:2021**  
**«Класифікатор хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я»:** J32 Хронічний синусит

### II. Загальна частина

Для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам із риносинуситом у кожному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) мають розроблятися та впроваджуватися внутрішній документ ЗОЗ / клінічний маршрут пацієнта, в якому визначено лікувально-діагностичні заходи. Якщо риносинусит триває понад 12 тиж, його вважають хронічним; до 12 тиж – гострим.

За наявності в пацієнта супутньої патології враховують взаємний обтяжувальний вплив патологічних процесів і, відповідно, планують тактику ведення пацієнта. У такому разі обсяг і порядок проведення діагностичних процедур і методів лікування може відрізнятися.

### III. Основна частина

#### Первинна медична допомога

##### Профілактика

**Положення протоколу.** Специфічна профілактика ХРС відсутня. Заходи щодо запобігання виникненню ХРС зводяться до лікування супутньої патології та коморбідностей, передусім алергічного риніту та бронхіальної астми, а також, за можливості, усунення дії чинників ризику розвитку ХРС, наведених у розділі IV.

##### Необхідні дії

###### Обов'язкові:

За наявності алергічних захворювань пацієнт має бути скерований на консультацію до лікаря-алерголога.

Надавати інформацію пацієнтам щодо гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), гострого риносинуситу (ГРС), алергічних захворювань, ХРС та негативних наслідків, до яких може призвести неналежне лікування цих захворювань.

###### Бажані:

Надавачі медичних послуг розміщують інформаційні матеріали стосовно основних клінічних проявів ГРІ, ГРС, ХРС у доступних для пацієнтів місцях, а також на своїх веб-сайтах та офіційних сторінках закладів у соцмережах.

#### Діагностика

**Положення протоколу.** Діагноз ХРС встановлюють на підставі клінічних даних, збору анамнезу, наявності симптомів та ознак захворювання, даних фізикального обстеження, з урахуванням суб'єктивної оцінки стану тяжкості хвороби самим пацієнтом.

За наявності симптомів ускладнень ХРС (див. розділ IV) пацієнт має бути скерований до ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу.

**Обґрунтування.** ХРС (з/без назальних поліпів) у дорослих визначається як наявність двох або більше симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є або закладеність носа / обструкція

/ застійні явища, або виділення з носа (ринорея / постназальне затікання); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя; зниження або втрата нюху.

ХРС (з/без назальних поліпів) у дітей визначається як наявність двох або більше симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення в передніх/задніх відділах носоглотки); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя; кашлю.

Пацієнти, в яких не вдається досягти належного рівня контролю, незважаючи на адекватне лікування впродовж року, можуть вважатися такими, що страждають на риносинусит, що важко лікується.

У пацієнтів із ХРС треба брати до уваги анатомічні порушення латеральної та медіальної стінок носа, обтурацію хоан аденоїдною тканиною або одонтогенні джерела інфекції, коморбідні стани та супутні захворювання.

##### Необхідні дії

###### Обов'язкові:

Пацієнт із симптомами ГРІ має бути обстежений на відповідність клінічної картини критеріям ХРС, і за результатами обстеження мають бути призначені відповідні обстеження.

Діагностичні заходи передбачають: збір скарг, збір анамнезу захворювання, фізикальне обстеження, диференційний діагноз відповідно до алгоритму діагностики ХРС (рис. 1).

#### Лікування

**Положення протоколу.** ХРС у більшості випадків потребує постійного прийому лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, залежно від виду, ендотипу, фенотипу захворювання.

Одночасно з базовою терапією інтраназальними кортикостероїдами (ІнКС) та сольовими розчинами може додатково проводитись етіотропна, патогенетична, симптоматична терапія та хірургічне лікування.

Антибактеріальні лікарські засоби призначають згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

**Обґрунтування.** Основною метою будь-якого лікування, особливо хронічних захворювань, є досягнення та підтримання клінічного контролю, що може визначатись як стадія захворювання, коли в пацієнта відсутні симптоми або вони не впливають на якість життя.

Медикаментозна терапія є основним методом лікування дорослих і дітей із ХРС. Наявні високоякісні докази того, що тривале застосування ІнКС ефективно та безпечно для лікування пацієнтів із ХРС, адже ці засоби сприяють полегшенню назальних симптомів і поліпшенню якості життя.

Промивання носа розчином натрію хлориду вважають важливим аспектом лікування ХРС як дорослих, так і дітей, оскільки воно може поліпшувати функцію слизової оболонки носа завдяки кільком фізіологічним ефектам, зокрема механічному видаленню слизу та кірок, покращенню кліренсу слизу, посиленню активності війок миготливого епітелію, руйнуванню та видаленню антигенів, біоплівки

та медіаторів запалення, а також поліпшує гідратацію навколівійкового шару.

##### Необхідні дії

###### Обов'язкові:

Для лікування ХРС призначають: ІнКС, системні ГКС, іригаційну терапію розчинами натрію хлориду, ЛАКД (лікування ацетилсаліциловою кислотою для десенсибілізації)-терапію; призначення здійснюється відповідно до алгоритму (рис. 2).

Після консультації з лікарем пацієнт має контролювати своє захворювання самостійно згідно з наданими лікарем рекомендаціями.

Пацієнт має бути скерований на консультацію до лікаря-отоларинголога в разі загострення ХРС, невідповідності критеріям позитивної динаміки під час лікування, неконтрольованому перебігу ХРС чи відсутності позитивного ефекту від лікування.

#### Спеціалізована медична допомога

##### Профілактика

**Положення протоколу.** Специфічна профілактика ХРС відсутня. Заходи щодо запобігання виникненню ХРС зводяться до лікування супутньої патології та коморбідностей, передусім алергічного риніту та бронхіальної астми, а також, за можливості, усунення дії чинників ризику розвитку ХРС (див. розділ IV).

##### Необхідні дії

###### Обов'язкові:

За наявності алергічних захворювань пацієнт має бути скерований на консультацію до лікаря-алерголога.

При невідповідності критеріям позитивної динаміки під час лікування, неконтрольованому перебігу ХРС чи відсутності позитивного ефекту від лікування пацієнта потрібно дообстежити для верифікації ендотипу захворювання і призначення відповідного лікування.

Надавати інформацію пацієнтам щодо ГРІ, ГРС, алергічних захворювань, ХРС та негативних наслідків, до яких може призвести неналежне лікування цих захворювань.

###### Бажані:

Надавачі медичних послуг розміщують інформаційні матеріали стосовно основних клінічних проявів ГРІ, ГРС, ХРС в доступних для пацієнтів місцях, а також на своїх веб-сайтах та офіційних сторінках закладів у соцмережах.

#### Діагностика

**Положення протоколу.** Діагноз ХРС встановлюють на підставі клінічних даних, збору анамнезу, наявності симптомів та ознак захворювання, даних фізикального обстеження, з урахуванням суб'єктивної оцінки стану тяжкості хвороби самим пацієнтом.

Пацієнт має бути обстежений на відповідність клінічної картини критеріям ХРС; за результатами оцінки мають бути призначені необхідні лабораторні та інструментальні дослідження.

Діагностичні заходи мають бути спрямовані на виявлення осередку хронічного запалення, у разі його наявності визначають подальше лікування. За наявності симптомів ускладнень ХРС пацієнт має бути

скерований до ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу.

**Обґрунтування.** ХРС (з/без назальних поліпів) у дорослих визначають як наявність  $\geq 2$  симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є або закладеність носа / обструкція / застійні явища, або виділення з носа (ринорея або постназальне затікання); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя, зниження або втрата нюху.

Потрібно розглянути питання про наявність алергічних симптомів (чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, слезотеча і свербіж очей).

ХРС (з/без назальних поліпів) у дітей визначають як наявність  $\geq 2$  симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення в передніх/задніх відділах носоглотки); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя, кашлю.

Пацієнтів, в яких не вдається досягти належного рівня контролю, незважаючи на адекватне лікування впродовж року, можна вважати такими, що страждають на риносинусит, що важко лікується.

У пацієнтів із ХРС потрібно брати до уваги анатомічні порушення латеральної та медіальної стінок носа, обтурацію хоан аденоїдною тканиною або одонтогенні джерела інфекції, коморбідні стани та супутні захворювання.

У розвитку первинного ХРС головне місце відводять чинникам ризику зовнішнього середовища та анатомічним особливостям носової порожнини, які можуть порушувати мукоциліарний транспорт, що, своєю чергою, призводить до хронічного запалення. Щодо вторинного ХРС – головним чинником є травми, пухлини, одонтогенні процеси або наявність генетично зумовленого системного захворювання, для

якого риносинусит може бути одним із проявів. Класифікація ХРС наведена на рисунках 1 і 2.

У клінічно складних випадках, за нетипового перебігу ХРС, у разі ускладнень діагностика потребує проведення додаткових методів обстеження.

Більшість діагностичних методів, що застосовуються в дорослих, можна також використати в дітей. Окрім того, в окремих випадках треба розглянути доцільність проведення досліджень на вроджені захворювання.

#### Необхідні дії

*Обов'язкові:*

Діагностичні заходи охоплюють: збір скарг, збір анамнезу захворювання, фізикальне обстеження, диференційний діагноз відповідно до алгоритму діагностики ХРС (див. рис. 1).

Пацієнта, направленою лікарем загальної практики – сімейним лікарем із діагнозом «загострення ХРС», обстежують на наявність анатомічних факторів, які створюють сприятливі умови для рецидивів. З пацієнтом обговорюють можливі шляхи усунення таких факторів, на підставі чого приймають зважене рішення.

У клінічно складних випадках, у разі нетипового ХРС, ускладнень, відповідно до клінічної ситуації мають бути призначені додаткові обстеження, необхідні для встановлення діагнозу.

Як додаткові методи обстеження доцільно використовувати: бактеріологічне обстеження, радіологічні методи обстеження (КТ, МРТ, у разі підозри на злякисне новоутворення – з контрастуванням, оцінка функції нюху, біопсія, гістопатологічні дослідження з визначенням еозинофілії слизової оболонки). Пацієнтів із неконтрольованим ХРС чи з його ускладненнями обстежують на наявність

анатомічних аномалій; за необхідності пацієнта скеровують на консультацію до відповідного фахівця: алерголога, стоматолога, гастроентеролога, імунолога, іншого спеціаліста з метою верифікації ендонотипу захворювання та виявлення ймовірної причини неможливості контролю перебігу захворювання або появи ускладнень.

#### Лікування

**Положення протоколу.** Методи лікування ХРС передбачають застосування лікарських засобів і хірургічних утручань для усунення осередків хронічного запалення (рис. 2).

За необхідності хірургічного лікування перевагу віддають малоінвазивним органозберігальним методам – наприклад, функціональній ендоскопічній синус-хірургії (ФЕСХ).

Лікування клінічно складних випадків, нетипових риносинуситів або ускладнень має проводитися з урахуванням тяжкості стану та супутньої патології, яка впливає на носове дихання.

Пацієнту надають інформацію щодо перебігу хвороби, імовірних ускладнень, сучасних методів лікування та погоджують із ним індивідуальний план лікування.

**Обґрунтування.** Основною метою будь-якого лікування, особливо при хронічних захворюваннях, є досягнення та підтримання клінічного контролю, що може визначатися як стадія захворювання, коли в пацієнта відсутні симптоми або вони не впливають на якість життя.

Медикаментозна терапія є основним методом лікування дорослих і дітей із ХРС. Є високоякісні докази, що тривале застосування ІнКС ефективно й безпечно для лікування пацієнтів із ХРС, сприяє полегшенню назальних симптомів і поліпшенню якості життя.

Промивання носа розчином натрію хлориду вважають важливим аспектом лікування ХРС і дорослих, і дітей, оскільки воно може поліпшувати функцію слизової оболонки носа завдяки кільком фізіологічним ефектам (зокрема, механічному видаленню слизу та кірок, поліпшенню кліренсу слизу, посиленню активності війок миготливого епітелію, порушенню та видаленню антигенів, біоплівки та медіаторів запалення), а також збільшує гідратацію навколівікового шару.

ФЕСХ – безпечний і ефективний хірургічний метод лікування дітей із ХРС, його можна застосовувати після невдачі аденоїдектомії в старших дітей, рефрактерних до медикаментозної терапії. Рішення щодо його застосування залежить від тяжкості захворювання, віку та супутніх захворювань.

#### Необхідні дії

*Обов'язкові:*

Для лікування ХРС призначають: ІнКС, системні КС, іригаційну терапію розчинами натрію хлориду, ЛАКД-терапію. Призначення здійснюється відповідно до алгоритму, наведеному на рисунку 2.

Наявність у пацієнта ускладнень ХРС є показаннями до негайної госпіталізації в профільний стаціонар і до проведення ургентних хірургічних утручань, таких як дренуючі функціональні ендоскопічні втручання на приносних пазухах, трепанопункція лобної пазухи, гайморо-, фронто-, етмоїдо-, сфеномотомія.

Наявність у пацієнта підтвердженого діагнозу ХРС може бути показанням до планового хірургічного втручання (ФЕСХ) з метою підвищення якості життя пацієнта чи контролю перебігу захворювання.

За відсутності позитивного ефекту від лікування чи в разі неконтрольованого перебігу захворювання пацієнт має звернутися до лікаря повторно для корекції запропонованої терапії, подальшого додаткового обстеження або хірургічного лікування.

Для пацієнтів із ХРС дитячого віку, в яких відповідна медикаментозна терапія виявилася не ефективною, розглядають доцільність хірургічного

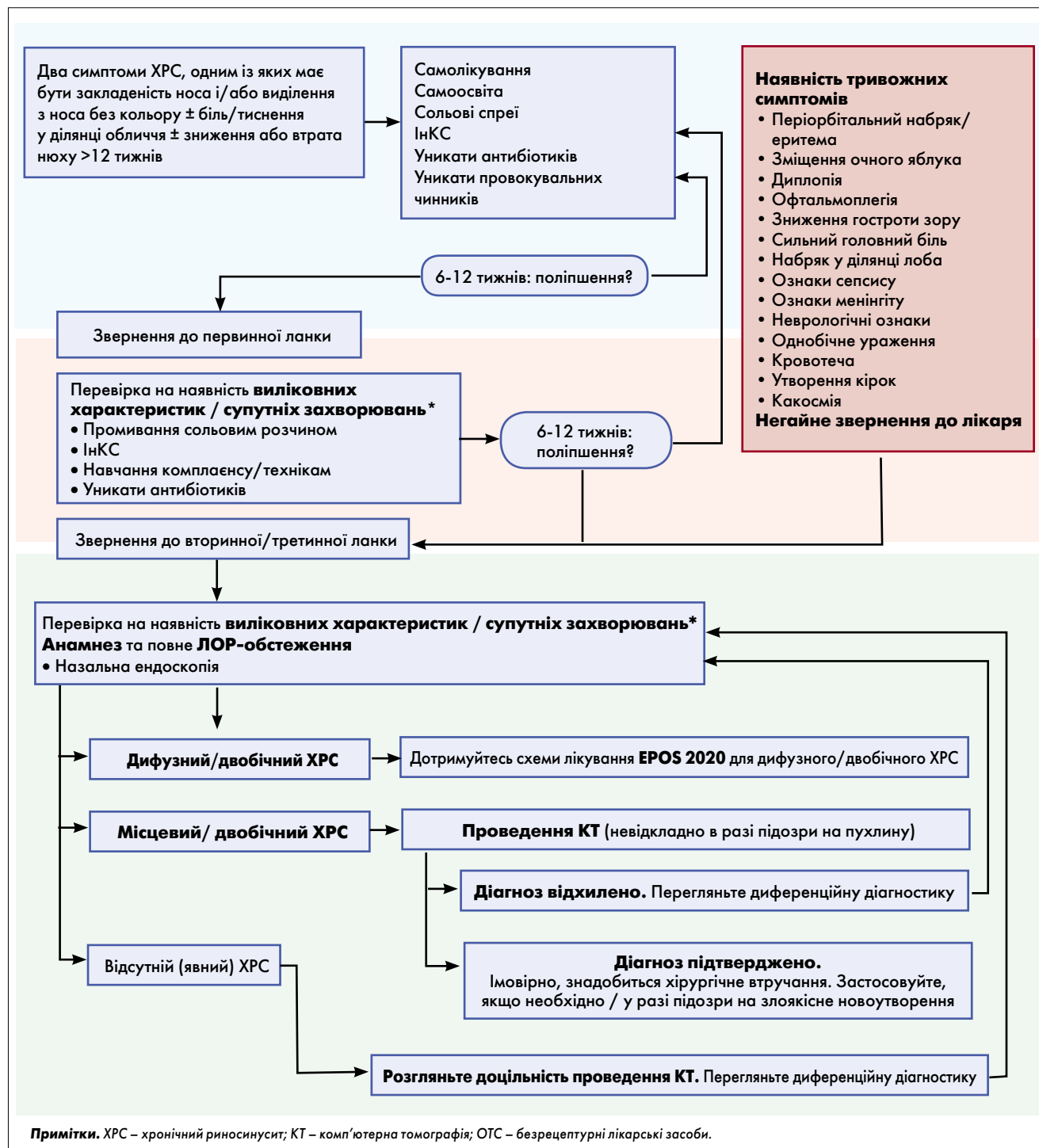




Рис. 1. Алгоритм діагностики ХРС



Продовження на стор. 13.

# ЗІ СНОТТІ НОСИК НЕ ГРОЗИТЬ!

## СНОТТИ



-  **ШВИДКО УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА**
-  **ЗВІЛЬНЮЄ НОСОВІ ХОДИ І ПАЗУХИ ВІД СЛИЗУ ТА ПАТОГЕНІВ**

-  **ЗМЕНШУЄ ПОТРЕБУ В ДЕКОНГЕСТАНТАХ**
-  **МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ТАК ЧАСТО І ДОВГО ЯК ЦЕ ПОТРІБНО!**

### СТИСЛА ІНСТРУКЦІЯ

**SNOTTY (CHOTTI)** назальний спрей, що очищує носові ходи і пазухи, усуваючи забруднюючі і подразнюючі речовини. Снотті швидко усуває закладеність носа при респіраторних інфекціях верхніх дихальних шляхів та алергіях.

Склад: 1 ml (мл) спрею містить: ксилітол – 120 mg (mg), натрію хлорид – 9 mg (mg), бензалконію хлорид – 0,2 mg (mg), вода очищена – до 1 ml (мл). Показання. Як додатковий засіб при інфекційних та алергічних захворюваннях порожнини носа, придаткових пазух і носоглотки. Як засіб, що сприяє видаленню назального секрету та усуненню закладеності носа при утрудненому носовому диханні. Для щоденної гігієни порожнини носа. Повна інформація про виріб медичного призначення SNOTTY (CHOTTI) знаходиться в інструкції із застосування медичного виробу, декларація про відповідність №276-2022.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з повною інструкцією.

Виробник ТОВ «Юрія-фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: +38 (044) 281-01-01.



# Хронічний риносинусит

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 2023

Продовження. Початок на стор. 10.

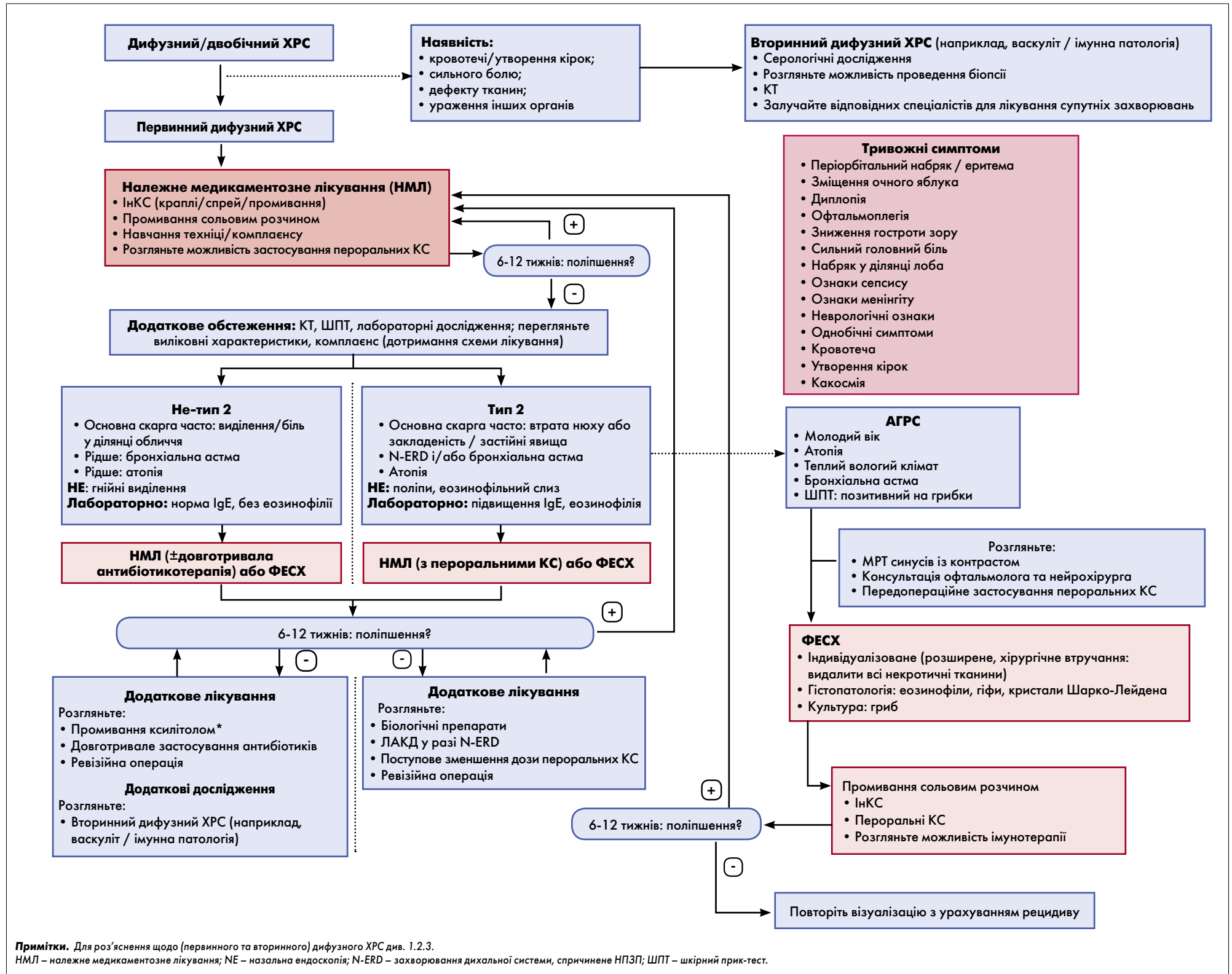


Рис. 2. Алгоритм лікування ХРС

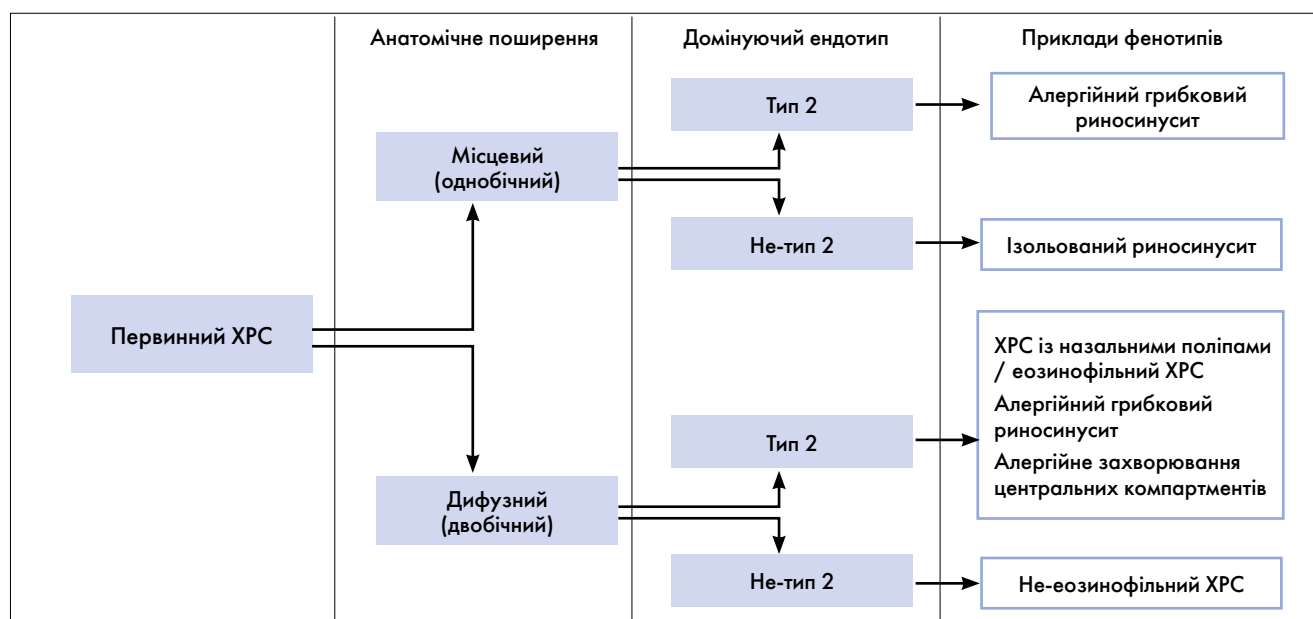


Рис. 3. Класифікація за поширенням та типами первинного ХРС

втручання; найчастіше застосовують аденоїдектомію з промиванням пазух або без і ФЕСХ.

Після консультації з лікарем пацієнт має контролювати своє захворювання самостійно згідно з наданими лікарем рекомендаціями.

### IV. Опис етапів медичної допомоги Чинники ризику

Чинники ризику розвитку ХРС: активне та пасивне куріння; вдихання подразнювальних речовин; порушення анатомічної будови структур порожнини носа та приносівих пазух (викривлення носової перегородки, атрезія хоан, аденоїдні вегетації, гіпоплазія синусів, пухлини, сторонні тіла, бульозна деформація середньої носової раковини, викривлені носові ходи); захворювання, пов'язані з порушенням роботи мукоциліарного кліренсу; інфекції верхніх дихальних шляхів; імунодефіцити; муковісцидоз; атопія; алергічний риніт; бронхіальна астма; одонтогенні інфекції; біоплівки; метаболічний

Примітка редакції. \* На українському фармацевтичному ринку ксилітол представлений препарат Снотті у формі назального спрею для проведення ірригаційно-елімінаційної терапії, виробництва української компанії «Юрія-Фарм». Препарат можна використовувати для усунення закладеності носа, очищення пазух при будь-яких респіраторних вірусних інфекціях, а також при алергічному риніті.

Продовження на стор. 14.

# Хронічний риносинусит

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги 2023

Продовження. Початок на стор. 10.

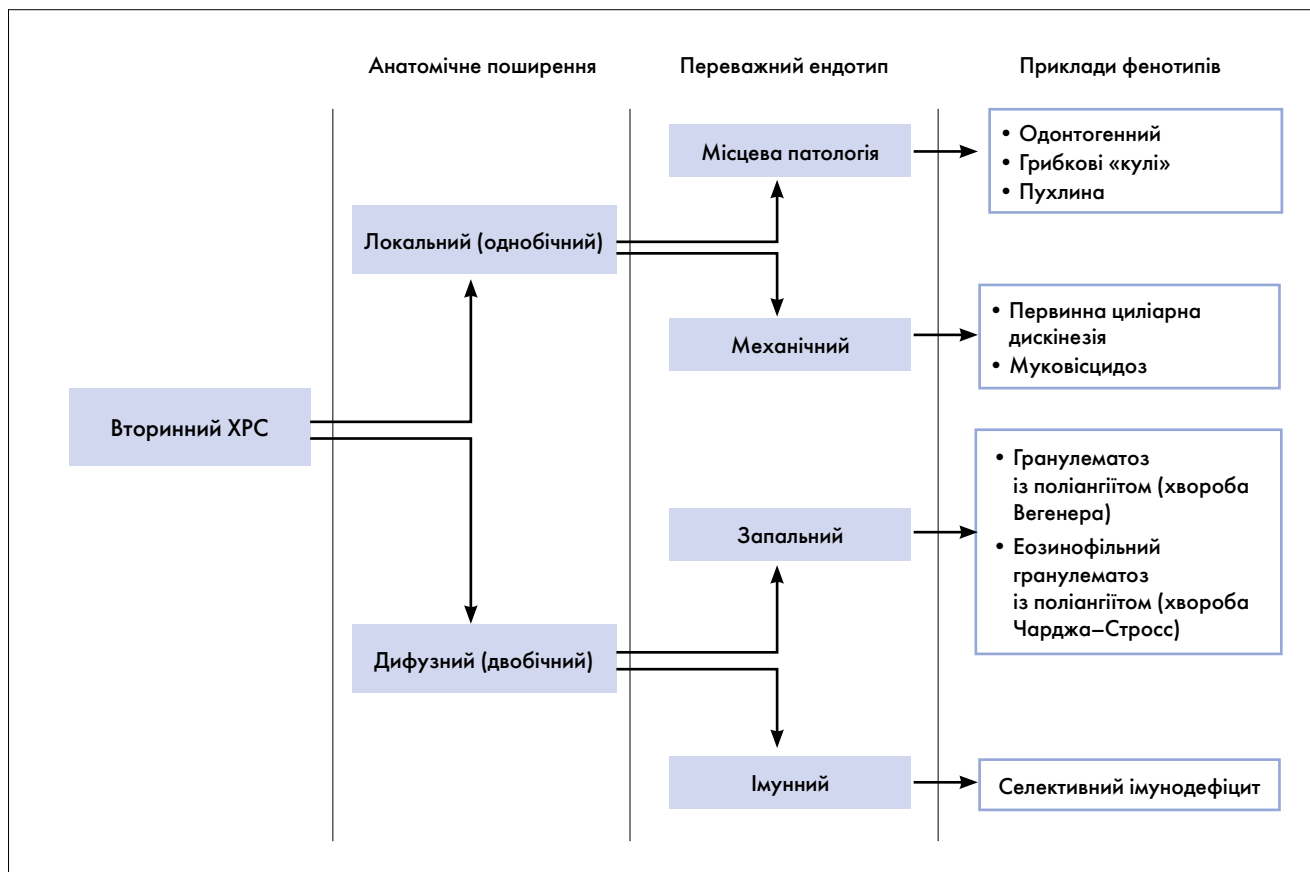


Рис. 4. Класифікація за поширенням та типами вторинного ХРС

синдром; а- і гіповітамінози; алкоголь; стоматологічні втручання; аномальна вологість повітря в приміщенні; зміни клімату; психічні розлади; тривога і депресія.

### Класифікація ХРС

У розвитку первинного ХРС головне місце відводять чинникам ризику зовнішнього середовища та анатомічним особливостям носової порожнини, які можуть порушувати мукоциліарний транспорт, що, своєю чергою, призводить до хронічного запалення. Щодо вторинного ХРС – головними чинниками є травми, пухлини, одонтогенні процеси або наявність генетично зумовленого системного захворювання, для якого риносинусит може бути одним із проявів. Відповідно до етіології захворювання наявна така класифікація ХРС (рис. 3 і 4).

### Діагностика

ХРС (із/без назальних поліпів) у дорослих визначають як наявність двох або більше симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є або закладеність носа / обструкція / застійні явища, або виділення з носа (виділення в передніх/задніх відділах носоглотки); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя; зниження або втрата нюху.

Потрібно враховувати наявність алергічних симптомів (а саме чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

ХРС (з/без назальних поліпів) у дітей визначають як наявність двох або більше симптомів, що тривають протягом  $\geq 12$  тиж, одним з яких є закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення в передніх/задніх відділах носоглотки); крім того, можлива наявність болю/тиснення в ділянці обличчя; кашлю.

Пацієнтів, в яких не вдається досягти належного рівня контролю, незважаючи на адекватне лікування впродовж року, можна вважати такими, що страждають на риносинусит, що важко лікується.

### Скарги

Основними скаргами в пацієнтів із ХРС є: закладеність носа; виділення з порожнини носа чи

постназальне затікання; відчуття тиснення, закладеності в ділянці проєкції приносних пазух; зниження чи втрата нюху; відчуття закладеності у вухах; зубний біль, що віддає у верхню щелепу.

### Збір анамнезу захворювання

В анамнезі захворювання має бути зазначено: чи мають місце постійні виділення з носа (чи кашель), і впродовж якого часу; інформацію щодо перенесених травм, інфекцій верхніх дихальних шляхів, алергії (алергічний риніт), бронхіальної астми, імунодефіцитів, куріння; дані про наявність чи відсутність попереднього лікування, про засоби, які пацієнт використовував для лікування, попередні хірургічні втручання.

### Фізикальне обстеження

Обов'язковий огляд охоплює: обстеження та пальпацію щелепно-лицевої зони, огляд ротоглотки та зубів, за можливості – передню риноскопію чи ендоскопію порожнини носа.

### Додаткові методи обстеження

Як додаткові методи доцільно використовувати: бактеріологічне обстеження (мазки, змиви, аспірат), радіологічні методи обстеження (КТ, МРТ; за неможливості проведення КТ або МРТ (за підозри на злоякісні утворення доцільно проводити з контрастуванням) – рентгенотомографія приносних пазух), оцінка прохідності носових шляхів (проба з ваткою; за можливості – проведення ринопневмоманометрії), оцінка функції нюху; біопсія, гістопатологічні дослідження з визначенням еозинофілії слизової оболонки.

### Симптоми ускладнень ХРС

За наявності ознак ускладнень ХРС, що спостерігаються впродовж 3 год (періорбітальний набряк чи гіперемія, екзофтальм, двоїння в очах, офтальмоплегія, зниження гостроти зору, виражений одно- чи двобічний головний біль, набряк м'яких тканин обличчя, менінгеальні ознаки, неврологічна симптоматика, втрата свідомості), пацієнт має бути направлений/госпіталізований до відділення оториноларингології ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

### Ступінь тяжкості

Ступінь тяжкості перебігу ХРС встановлює лікар-оторинголог відповідно до клінічної картини та результатів обстеження пацієнта.

Обтяжувальні симптоми в дітей, що свідчать про тяжкість захворювання: втрата апетиту, зниження рівня свідомості, знижений діурез, блювання, що призводить до дегідратації, головний біль чи ригідність потиличних м'язів, яка може вказувати на менінгіт; висип, біль у горлі більш як 5 днів поспіль, симптоми кашлюка.

Цю інформацію враховують під час встановлення діагнозу та прийняття рішення щодо тактики лікування.

### Диференційний діагноз

Диференційний діагноз проводять з аденоїдитом, алергічним ринітом, мігренню, сторонніми тілами носової порожнини, патологією зубів, системними аутоімунними захворюваннями, новоутвореннями, генетичними хворобами. У складних випадках необхідно проводити диференційну діагностику з рідкісними станами: ураження центральної нервової системи, патологія кісток черепа, синдром болю в ділянці обличчя, васкуліт, інвазивний грибковий синусит, назальна лікворея.

Деякі симптоми можуть указувати на алергічний риніт, а саме: свербіж у ділянці очей, носа, рота, піднебіння, вух; водянисті виділення з порожнини носа, чхання, закладеність носа, постназальне затікання слизу.

### Симптоматичне лікування ХРС

Для короткострокового симптоматичного лікування можуть бути призначені ІНКС і пероральні КС, розчин натрію хлориду для інтраназального застосування. Кислота ацетилсаліцилова для проведення ЛАКД-терапії.

### Хірургічне лікування

Наявність у пацієнта ускладнень ХРС є показаннями до проведення ургентних хірургічних втручань, таких як дренаж функціональні ендоскопічні втручання на приносних пазухах, трепанопункція лобної пазухи, гаймор-, фронто-, етмоїдо-, сфеномомія.

Наявність у пацієнта підтвердженого діагнозу ХРС може бути показанням до планового хірургічного втручання (ФЕСХ) для поліпшення якості життя пацієнта чи контролю перебігу захворювання.

### Ускладнення ХРС

Орбітальні ускладнення: реактивний набряк та абсцес повік, набряк клітковини і флегмона орбіти, субперіостальний та інтраорбітальний абсцес. Внутрішньочерепні ускладнення: епідуральний, субдуральний абсцес або абсцес речовини головного мозку, менінгіт, енцефаліт, тромбоз верхнього сагітального та кавернозного синусів.

До ускладнень із боку кістково-м'язової системи належить остеомієліт кісток лицевого черепа.

Дата перегляду протоколу: 2028 рік.

Подано у скороченні.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Електронна версія документа за посиланням:  
[https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

С.Г. Опімах, к. мед. н., ст. наук. співроб. відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень  
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

# Оксидативний стрес та антиоксиданти в патогенезі та лікуванні COVID-19

Вивчення біохімії оксидативного стресу є одним із важливих напрямів фундаментальних досліджень в медицині, адже на молекулярному рівні численні фізіологічні й патологічні процеси в організмі відбуваються за участю реакцій окиснення та відновлення. Окиснення необхідне для отримання енергії та підтримання фізіологічних процесів життєдіяльності, але за певних умов воно спричинює ушкодження молекул білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та інших речовин, що входять до складу структур клітинних мембран і ядер. За запобігання окисному ушкодженню біологічних макромолекул відповідають антиоксиданти. Підтримання балансу між окиснювальним потенціалом і антиоксидантами є необхідною умовою для нормального функціонування організму.

**Ключові слова:** COVID-19, оксидативний стрес, антиоксиданти.

## Прооксиданти

Незважаючи на те що поняття оксидативного стресу сприймається як негативний феномен, процес біологічного окиснення як сукупність окисно-відновних реакцій за участю кисню є невід'ємною частиною метаболізму та отримання енергії. Організм використовує кисень переважно для окисного фосфорилування (оксидазний шлях), а також бере участь у пероксидазному, оксигеназному та вільнорадикальному шляхах метаболізму. До 1-3% кисню, що споживається легенями, перетворюється на активні форми кисню. Утворення вільних радикалів відбувається в результаті обмінних процесів дихального ланцюга, фагоцитозу, синтезу простагландинів, цитохрому P450 та ін. Вільні радикали також утворюються під впливом зовнішніх чинників, таких як стрес, особливості харчування, куріння, рентгенівське випромінювання, озон, клімат, забруднення повітря, пестициди та промислові хімікати [10, 16].

Вільні радикали є високо реакційноздатними молекулами (або частинами молекул), що містять неспарений електрон у валентній оболонці на своїй зовнішній орбіталі. Вони можуть віддавати цей електрон або приймати його від інших молекул, діючи як окисник або відновник [16]. Завдяки нестійкій конфігурації вільні радикали вступають у хімічну взаємодію між собою та оточуючими молекулами. У результаті можуть утворюватися інші активні сполуки, а реакції вільнорадикального окиснення стають ланцюговими і розгалуженими. Високий реакційний потенціал мають не лише вільні радикали, а й нерадикальні молекули, які як окиснювачі можуть легко перетворитися на радикали [26]. У формуванні реакційноздатних молекул беруть участь атоми кисню, азоту, хлору та сірки. Приклади реакційноздатних сполук перераховані в таблиці 1. Найбільш реакційноздатними сполуками біологічних систем є гідроксильний радикал (OH•) і супероксидний радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), який утворюється переважно в мітохондріях як побічний продукт транспорту електронів у дихальному ланцюзі [16].

У фізіологічних концентраціях окиснювачі модулюють клітинні функції за допомогою гомеостатичних окисно-відновних сигнальних каскадів клітин і здатні слугувати месенджерами для перенесення окисно-відновного сигналу від місця його утворення до місця призначення. За участю окисно-відновних реакцій відбувається багато фундаментальних біологічних процесів, таких як самовідновлення стовбурових клітин, проліферація, гіпоксія, запалення,

старіння, пухлинногенез, апоптоз, і багатьох інших. Реактивні форми кисню та азоту, що утворюються в ході кисневого метаболізму, необхідні для регуляції експресії генів, процесів фосфорилування білків, проникності клітинних мембран, концентрації кальцію в клітинах, транспорту йонів, скорочення м'язів, елімінації мікроорганізмів [35, 39].

У клітині існує баланс між продукуванням реактивних молекул та їх нейтралізацією захисними системами. У нормі цей баланс дещо зміщений на користь прооксидантних умов, забезпечуючи безперервний помірний оксидативний еустрес [16, 39]. Будь-яке порушення цього балансу може призвести до розвитку оксидативного стресу, тобто стану, за якого окиснювальний потенціал зростає до рівня, що загрожує стабільності клітинних структур. При цьому надлишок вільних радикалів ушкоджує структуру ДНК, білків, вуглеводів та ліпідів і, таким чином, порушує фізіологічне функціонування клітини та окисно-відновну передачу сигналів, що призводить до накопичення цитотоксичних сполук, таких як малонілдіальдегід або 4-гідроксинафтален. Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між утворенням оксидантів і антиоксидантним захистом на користь оксидантів, що призводить до клітинної дисфункції та ушкодження тканин. Підвищений і/або тривалий стан оксидативного стресу може завдати серйозної шкоди клітині та навіть спричинити її загибель [16].

Дисбаланс між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту лежить в основі патогенезу серцево-судинних, онкологічних, метаболічних захворювань, запалення, патології імунітету та багатьох інших розладів. Вільні радикали можуть накопичуватися в організмі з віком, ініціюючи процеси старіння, а також різні нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, м'язова дистрофія, атеросклероз та ін. [16].

Серед усіх систем організму легені особливо чутливі до оксидативного стресу порівняно з іншими тканинами через вплив на них вищої концентрації кисню. Не лише кисень, а й екзогенні окиснювачі та забруднювачі збільшують продукування оксидантів і активують утворення вільних радикалів запальними клітинами. У легенях людини ROS можуть генеруватися у результаті кількох шляхів,

Таблиця 1. Реакційноздатні сполуки [16]

| Група  | Радикальні сполуки  | Нерадикальні сполуки   |
|--|---|--|
| Реактивні форми кисню (Reactive oxygen species, ROS)   | HO•, <sup>1</sup> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , HOO•, ROO•, RO•, CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | O <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , HOCl, HOI, HOBr, ROOH, CO, ONO <sup>2</sup> , ONOO <sup>-</sup> , O <sub>2</sub> N <sup>2</sup> O <sup>-</sup> , HOOCO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , O <sub>2</sub> (Dq)    |
| Реактивні форми азоту (Reactive nitrogen species, RNS) | NO•, NO <sub>2</sub> <sup>•</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>•</sup>  | ROONO, ROONO, CH <sub>3</sub> C(O)OONO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , HNO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup> , NO <sup>+</sup> |
| Реактивні форми хлору (Reactive chlorine species)      | Cl•   | ClBr, Cl <sub>2</sub> , ClO <sub>2</sub>   |
| Реактивні форми сірки (Reactive sulfur species)        | S•  | H <sub>2</sub> S, RSSR, RS(O)SR, RSOH, RS(O) <sub>2</sub> SR, RSR'   |

Таблиця 2. Класифікація натуральних антиоксидантів [16]

| Екзогенні  |                       |  |  | Ендогенні   |   |   |  |
|--|-----------------------|--|--|---|---|---|--|
| Вітаміни   | Мікро-елементи        | Каротиноїди                                      | Поліфеноли   | Ферментативні   |   | Неферментативні                                     |  |
| Аскорбінова кислота<br>Токоферолі<br>Токотрієнолі<br>Ретинол | Se, Zn, Cu,<br>Mn, Fe | α-, β-каротин<br>Зеаксантин<br>Лютеїн<br>Лікопен | Флавоноїди<br>Антоціани<br>Ізофлавоноїди<br>Фенольна кислота | Первинна система захисту                                | Вторинна система захисту  | Низкомолекулярні                                    | Металозв'язувальні протеїни  |
|  |                       |  |  | Глутатіонпероксидаза<br>Каталаза<br>Супероксиддисмутаза | Глутатіонредуктаза<br>Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа<br>Глутатіон-S-трансферази | Ліпофільні (ліпоєва кислота, убіхінон, плазмалоген) | Гідрофільні (сечова кислота, глутатіон, кон'югований білірубін, мелатонін, амінокислоти) |
|  |                       |  |  |   |   |   | Феритин<br>Трансферин<br>Альбумін<br>Церулоплазмін<br>Металотіонеїн                      |



С.Г. Опімах

у тому числі за участю нікотинамідаденідинуклеотид-фосфатоксидази (НАДФН-оксидази), мієлопероксидази, еозинофільної пероксидази, мітохондріального ланцюга транспортування електронів і ксантинооксидази. Крім того, супероксид може реагувати з оксидом азоту з утворенням різних RNS, таких як пероксинітрит, що посилює процеси запалення в легенях [17].

Таким чином, в організмі людини в ході нормального обміну речовин постійно утворюються вільні радикали. Вони мають як позитивні, так і негативні властивості [27].

## II. Антиоксиданти

Антиоксиданти — це ендогенні або екзогенні речовини, які запобігають ушкодженню біологічних макромолекул або затримують його чи виявляють відновлювальну дію [18]. Антиоксидантами є різні сполуки з різними способами і місцями дії та різними кінцевими ефектами; така різноманітність визначає індивідуальну роль кожного з них в організмі. Антиоксиданти зазвичай класифікують на натуральні і синтетичні. Останні застосовують у промисловості (харчова, фармацевтична галузі, сільське господарство). Натуральні антиоксиданти можуть бути екзогенними або ендогенними, а останні — ферментативними та неферментативними. Класифікація натуральних антиоксидантів разом із найбільш репрезентативними представниками наведена в таблиці 2. Треба підкреслити, що мережа антиоксидантних ферментів, що взаємодіють між собою, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза, демонструє найефективніший антиоксидантний захист [16].

Більшість антиоксидантів є екзогенними сполуками, отриманими з природних джерел, таких як рослини або мінерали [16]. У групі екзогенних антиоксидантів є кілька підгруп, які людина одержує переважно з харчуванням. Це вітаміни А, D, Е, С, мінерали (цинк, селен та ін.), рослинні пігменти (каротиноїди) і поліфеноли (ізофлавоноїди). Повноцінна дієта, що містить овочі, фрукти, зернові, трави та спеції, є багатим джерелом антиоксидантів.

Антиоксиданти також можуть надходити в організм у вигляді дієтичних добавок. Синтетичні форми антиоксидантів є біоеквівалентними своїм природним формам, наприклад біовітамін С і хімічно синтезована L-аскорбінова кислота або синтетичний і природний R-α-токоферол. Антиоксидантні ефекти притаманні деяким лікарським препаратам окрім основної терапевтичної дії. Наприклад, каптоприл, що належить до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) [33], N-ацетилцистеїн [12] або дигідропіридинової антагоністи кальцію [22]. Однак концентрації цих препаратів, що їх використовують у терапії, не завжди забезпечують антиоксидантну активність *in vivo* [17]. Ємність антиоксидантної системи залежить від забезпечення поживними речовинами, у тому числі вітамінами й мінералами [27].

Як правило, антиоксиданти можуть пригнічувати утворення вільних радикалів, нейтралізувати синглетний кисень, переривати поширення ланцюгових реакцій автоокиснення, перетворювати гідропероксидази або прооксиданти металів на стабільні сполуки, знижувати активність проокиснювальних ферментів та посилювати функцію імунної системи [36]. Антиоксиданти можуть діяти за допомогою різних механізмів, не лише поглинаючи радикали, але й секвеструючи йони перехідних металів, нейтралізуючи активні прооксиданти і посилюючи ендогенний антиоксидантний захист [34].

Антиоксидантам притаманні інші властивості, такі як протизапальна, індукція захисних чинників, інгібування НАДФН-оксидази і ксантинооксидази та регуляція окисно-відновних шляхів передачі сигналу, у тому числі факторів транскрипції та пригнічення полі-АДФ-рибози-1 полімерази. Іншим непрямим шляхом антиоксидантної дії є активація факторів транскрипції, що призводить до стимулювання ендогенних антиоксидантних ферментів [16].

Таким чином, негативні ефекти вільних радикалів у нормі урівноважуються різноманітними захисними реакціями

Продовження на стор. 16.

С.Г. Опімах, к. мед. н., ст. наук. співроб. відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізичної медицини та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

## Оксидативний стрес та антиоксиданти в патогенезі та лікуванні COVID-19

Продовження. Початок на стор. 15.

за участю широкого спектра речовин з антиоксидантними властивостями.

### III. Оксидативний стрес у патогенезі COVID-19

Патогенез вірусних інфекцій пов'язаний зі збільшенням продукування ROS, що проявляється у зниженні антиоксидантної здатності біологічних рідин і підвищеному вмісті похідних окиснення ліпідів і білків у сироватці крові [15].

Вважають, що оксидативний стрес, дисбаланс між прооксидантами й антиоксидантами на користь перших, є головним чинником патогенності SARS-CoV-2 [6]. Відомо, що люди з уже наявним оксидативним стресом, у тому числі особи похилого віку, з ожирінням, серцево-судинними захворюваннями або цукровим діабетом, мають більший ризик розвитку тяжких форм COVID-19 [43].

Є припущення, що не лише пряма токсична дія SARS-CoV-2, а й спричинений ним оксидативний стрес сам по собі може послаблювати функцію імунної системи, стимулювати продукування прозапальних хемокінів та цитокінів і призводити до запалення та загибелі клітин у хворих на COVID-19 [9].

За результатами досліджень оксидативного стресу в разі інфікування SARS-CoV-2 відомо, що на ранній стадії COVID-19 у пацієнтів виявляють нижчі концентрації вільного тіолу в плазмі, ніж у здорових осіб, а також зниження рівня глутатіону, що призводить до зменшення антиоксидантного захисту та сприяє проникненню вірусів у клітини [15, 23, 42]. З поширенням вірусу організмом у результаті його цитотоксичних ефектів розвивається системна реакція, яка зумовлює більшість клінічних симптомів. Надмірні імунні та запальні реакції можуть призводити до цитокінового шторму, поліорганної недостатності, порушень згортання крові та аутоімунних процесів [11, 15].

Поєднання надлишкового утворення ROS, оксидативного стресу і гіперзапалення внаслідок інфікування SARS-CoV-2 може спричинити ушкодження ендотеліального шару, що зрештою призводить до ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція, ініційована SARS-CoV-2-інфекцією, підвищує ризик тяжкого перебігу гострого COVID-19, ускладнений після COVID-19 та розвиток тривалого COVID-19, може сприяти хронічному запаленню, тромбозу, атеросклерозу та ушкодженню легень із віддаленими наслідками [5, 20].

Маловідомим є феномен, коли лікування парацетамолом сприяє посиленню оксидативного стресу. Деякі дослідники звертають увагу на небажані прояви терапії парацетамолом, який широко використовують для зниження температури і полегшення симптомів за вірусних захворювань. Хоча цей препарат вважають безпечним, він метаболізується за рахунок споживання глутатіону та може поглиблювати оксидативний стрес у разі COVID-19. Цей тип біохімічних змін може знижувати противірусний захист або погіршувати перебіг захворювання, особливо в пацієнтів із дисфункцією печінки [2].

Таким чином, у разі інфікування SARS-CoV-2 виникає оксидативний стрес та послаблення антиоксидантного захисту. У пацієнтів із COVID-19 оксидативний стрес пов'язаний із посиленням та подовженням цитокінового шторму, коагулопатії та клітинної гіпоксії, розвитком аутоімунних ускладнень [6]. На додаток оксидативний стрес запускає противірусну імунну відповідь, надлишок якої також може призвести до цитокінового шторму та важкого запалення [8].

### COVID-19 і антиоксиданти

Відомо, що багато природних антиоксидантів виявляють противірусну дію. Наприклад, деякі поліфеноли мають високу спорідненість до основних білків SARS-CoV-2, таких як спайковий білок, РНК-залежна РНК-полімераза, папаїноподібна протеаза та 3-хімотрипсиноподібна протеаза [32]. Важливо, що ці ключові білки беруть участь у розпізнаванні, транскрипції та реплікації SARS-CoV-2 клітиною-хазяїном [4]. Різноманітні ефекти природних антиоксидантів (кверцетину та його похідних, флавоноїдів ізобавахалякону і скутеллареїну, поліфенолів псоралідину і міришетину) проти коронавірусу охоплюють зниження експресії білка нуклеокапсиду N та інгібування 3С-подібної протеази (ферменту, відповідального за реплікацію SARS-CoV-2), а також білка гелікази [16, 25].

Мішенями впливу антиоксидантів також є оксидативний стрес, який відіграє ключову роль у патогенезі коронавірусної хвороби. Позитивний потенціал антиоксидантів у лікуванні COVID-19 виявлено серед усіх груп їх екзогенних представників [16].

**Вітамін А** є важливим фактором забезпечення цілісності бар'єра та нормальної диференціації епітеліальних тканин, посилює секрецію муцину в дихальних шляхах. Він здатний поліпшувати функцію антигенного неспецифічного імунітету слизової оболонки та діє як протизапальний засіб. Вітамін А регулює кількість і функцію природних кілерів і підтримує фагоцитарну й окислювальну активність макрофагів, фенотипову диференціацію Th1/Th2 і розвиток Т-клітин. Ретинол знижує продукування інтерлейкіну 2 (IL-2) та фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Th1-клітинами, таким чином зберігаючи нормальну гуморальну Th2-відповідь. Також вітамін А підтримує синтез антитіл В-клітинами [19] і може бути корисним для інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів, адже здатен пригнічувати запальні процеси, спричинені COVID-19, шляхом регуляції мітоген-активованої протеїнкінази 1 і 14, IL-10, рецептора епідермального фактору росту, протеїнкінази С  $\beta$ -типу, молекули міжклітинної адгезії 1 та каталази [18, 30].

Дефіцит вітаміну А є поширеним чинником ризику підвищеної сприйнятливості до спричинених вірусами інфекцій дихальних шляхів. Додатки вітаміну А у людей із його дефіцитом знижують частоту інфікування *Mycoplasma pneumoniae*, що є поширеною поствірусною вторинною бактеріальною інфекцією в разі COVID-19. З урахуванням потенційних побічних ефектів вітаміну А його доцільно використовувати для лікування COVID-19 у людей, які страждають від недоїдання, або тих, у кого є ознаки дефіциту зазначеного вітаміну [19].

**Вітамін С** бере участь у проліферації і диференціації імунних клітин, модулює регуляцію генів В- і Т-клітин, діє як потужний антиоксидант, відіграє життєво важливу роль у захисті від токсичності супероксидів, особливо в епітеліальних клітинах легень. Він поглинає ROS, знижує утворення окисних радикалів і впливає на активацію ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) у нейтрофілах, а також інгібує шляхи, залучені в утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, розвиток тромбоваскуліту та цитокінового шторму. Крім того, вітамін С здатен пригнічувати вироблення лактату. Це може мати велике значення, оскільки у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 підвищується концентрація лактату в сироватці крові та у тканинах. Лактат погіршує функцію імунної системи, зменшуючи вироблення інтерферону (INF) типу I та обмежуючи кліренс вірусу [14, 18, 38].

Аскорбінова кислота опосередковує запалення та відіграє важливу роль у регуляції експресії системних і лейкоцитарних цитокінів, а також регулює окисно-відновні клітинні сигнальні каскади тіолуміжних білків, оскільки вони чутливі до змін окисно-відновного потенціалу в Т-клітинах. Вона більше впливає на клітинну імунну відповідь, ніж на гуморальну. Вітамін С відіграє значну роль у регуляції синтезу INF-1 під час імунної відповіді за вірусної інфекції. Є дослідження щодо здатності вітаміну С пригнічувати реплікацію вірусу SARS-CoV-2. Застосування аскорбінової кислоти поліпшує прогноз у пацієнтів із гострим респіраторним дистресс-синдромом [38]. Цікаво, що більшість свавців можуть синтезувати вітамін С *in vivo*, за винятком людини. Людина також не здатна накопичувати вітамін С, тому люди постійно потребують надходження аскорбінової кислоти ззовні [27].

**Вітамін D** має не лише антиоксидантні, а й протизапальні та імуномодуляторні властивості, адже впливає на активність Т-лімфоцитів, опасистих клітин, антигенпрезентувальних клітин і здатен пригнічувати надмірну запальну відповідь шляхом зниження рівнів IgE, прозапальних цитокінів IL-6, -17 та інших медіаторів запалення. Вважають, що ці імуномодуляторні ефекти вітаміну D можуть захистити від інфікування SARS-CoV-2 або зменшити тяжкість COVID-19 [1].

Специфічною по відношенню до SARS-CoV-2 роллю вітаміну D вважають регуляцію АПФ-2 ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). SARS-CoV-2 зв'язується з поверхнею клітин-хазяїв через кілька рецепторів (АПФ-2, нейропідліл-1, AXL і комплекс антитіло–рецептор (Fc $\gamma$ )). Спайковий білок S зазнає конформаційного перетворення від попереднього злиття до постзлиття за допомогою протеаз (фурін, TMPRSS2 [transmembrane protease serine 2, трансмембранна протеаза серину] і катепсину). SARS-CoV-2 приєднується до клітинного рецептора АПФ-2, який містить

інтегральний мембранний білок, і після транскрипції переміщується на поверхню клітини за допомогою N-кінцевого сигнального пептиду та зв'язується за допомогою С-кінцевого трансмембранного домену. Коли рецептор-зв'язувальний домен починає з'єднуватися з кінчиками однієї частки АПФ-2, починається проникнення вірусу [1].

АПФ-2 є важливим регулятором РААС, а рецептор АПФ-2 є частиною подвійної системи РААС, що складається з осей АПФ-Ang-II-AT1R (angiotensin II type 1 receptor) і АПФ-2-Ang-(1-7)-MasR (angiotensin-(1-7)-Mas receptor). Активована вісь АПФ-Ang-II-AT1R може призвести до безлічі проблем зі здоров'ям, у тому числі спричинити прозапальні та профібротичні ефекти в дихальній системі, судинну дисфункцію, фіброз міокарда, нефропатію, а також порушення секреції інсуліну та підвищену резистентність до нього. Існує гіпотеза, що в разі інфікування SARS-CoV-2 знижується активність АПФ-2, що призводить до накопичення токсичного ангіотензину II, що, своєю чергою, може спричинити порушення регуляції РААС у бік посиленої вазоконстрикції. Активація осі АПФ-2-Ang-(1-7)-MasR, з іншого боку, виявляє протизапальний, антифібротичний, антиоксидантний ефекти, а також захисну дію щодо судинної функції, фіброзу, нефропатії та резистентності до інсуліну. Таким чином, баланс між цими двома осями може впливати на відповідь у разі COVID-19 [21].

Вітамін D є негативним ендокринним модулятором РААС і пригнічує експресію та продукування реніну. Він може індукувати активність осі АПФ-2-Ang-(1-7)/MasR і інгібувати ренін і вісь АПФ-Ang-II-AT1R, тим самим збільшуючи експресію та концентрацію АПФ-2, MasR і Ang-(1-7) та виявляючи потенційну захисну дію проти гострого ураження легень / гострого респіраторного дистресс-синдрому [31].

Таким чином, націлювання на порушену регуляцію РААС і АПФ-2 за допомогою вітаміну D вважали потенційним терапевтичним підходом у боротьбі з COVID-19 на початку пандемії. Вітамін D також допомагає стримувати вірус, гальмуючи проникнення та реплікацію SARS-CoV-2 за допомогою багатьох механізмів, таких як зменшення кількості прозапальних і збільшення кількості протизапальних цитокінів, активація природних антимікробних пептидів і захисних клітин, таких як макрофаги, які можуть знищити SARS-CoV-2 [21].

Результати досліджень застосування вітаміну D для профілактики або лікування COVID-19 у своїй більшості мають значні обмеження, такі як невеликі розміри вибірки або відсутність рандомізації і/або сліпого аналізу. Крім того, у цих дослідженнях брали участь учасники з різними ступенями тяжкості COVID-19, використовували різні дози та додатки вітаміну D з різним складом, застосовували різні супутні ліки та оцінювали різні кінцеві точки результатів випробувань. Усі ці чинники ускладнюють порівняння результатів різних досліджень. Тому, з точки зору доказової медицини, немає достатніх підстав для того, щоб рекомендувати використання вітаміну D для профілактики або лікування COVID-19. Водночас немає обґрунтованих причин, щоб заперечувати це [7].

Сьогодні постійна нестача вітаміну D є одним із патологічних станів, що вражає понад 1 млрд людей та поширеність якого зростає в усьому світі [24]. Численні обсерваційні когортні дослідження свідчать про те, що люди з низьким рівнем вітаміну D мають підвищений ризик інфікування SARS-CoV-2 і гірші клінічні результати після інфікування (наприклад, вищу летальність), тому виявлення та лікування дефіциту вітаміну D є особливо актуальною темою під час спалахів спричиненої SARS-CoV-2 захворюваності.

**Вітамін Е** – жиророзчинний антиоксидант, здатний захищати клітини від ушкодження, спричиненого ROS. Він модулює функцію Т-клітин, безпосередньо впливаючи на цілісність їхніх мембран, передачу сигналу та поділ клітин, а також опосередковано – через медіатори запалення, такі як простагландин Е2 і прозапальні цитокіни, що утворюються в інших імунних клітинах. Крім того, вітамін Е бере участь у синтезі антитіл і фагоцитозі. Модуляція імунної функції вітаміном Е має клінічне значення, оскільки впливає на сприйнятливості організму до респіраторних інфекцій. Нові дані свідчать про те, що не лише  $\alpha$ -токоферол, а й інші форми вітаміну Е, у тому числі інші токофероли, а також токотрієноли можуть чинити потужну імуномодуляторну дію [29].

**Мікроелементи** – це харчові компоненти, які в невеликих кількостях відіграють ключову роль у гомеостазі імунної системи в контексті вірусних захворювань. Вони переважно діють як каталізатори ферментативних реакцій. Дослідження виявили потужний зв'язок між дисбалансом рівнів мікроелементів (наприклад, заліза, цинку, міді, селену, магнію) і тяжкістю COVID-19 [13].

Особливості **порушення обміну заліза** в разі COVID-19 полягають у розвитку анемії запалення, зниженні рівнів сироваткового заліза (гіпоферемія), трансферину і насичення трансферину, а також підвищенні рівнів сироваткового феритину (гіперферитинемія), гепсидину, ліпокаліну-2, каталітичного заліза та розчинного рецептора трансферину (у пацієнтів,





# Терапія алергійного риніту: місце пероральних антигістамінних препаратів у сучасних міжнародних рекомендаціях

**Алергійна захворюваність постійно зростає, що є важливою проблемою сучасної медицини та охорони здоров'я. Алергійні захворювання (АЗ), які зазвичай тривають протягом більшої частини життя пацієнтів, уражують від 10 до 50% населення у країнах із високим рівнем доходу і майже 1 млрд людей в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), стрімке зростання поширеності АЗ та астми в останні десятиліття пов'язане також зі змінами клімату, зокрема з глобальним потеплінням, і забрудненням довкілля. Зазначені чинники безпосередньо впливають на тяжкість симптомів, що робить АЗ та астму типовим прикладом хронічних захворювань унаслідок екологічного забруднення [1].**

**Ключові слова:** алергійні захворювання, алергійний риніт, лікування алергійного риніту, неседативні антигістамінні препарати, левоцетиризин.

Алергійний риніт (АР) є найпоширенішим АЗ. Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями, які було проведено в Польщі в 2017-2018 рр., на АР страждає 46,4% населення віком від 6 до 18 років [2], що демонструє збільшення захворюваності майже на 15-20% порівняно з результатами досліджень ЕСАР (Epidemiology of Allergic Diseases in Poland – Епідеміологія алергійних захворювань у Польщі), завершених у 2008 р. [3, 4]. Наприклад, ситуація із захворюваністю на АР у Північній Америці така: у Канаді на АР страждає 1 людина з 5 осіб [5], а в США станом на 2021 рік 1 із 4 (25,7%) дорослих має сезонний АР [6]. Чітка тенденція до зростання захворюваності спостерігається передусім серед молоді, а чинником, який сприяє поширеності цієї патології, є погані екологічні умови. Такі речовини, як озон, діоксид сірки та азоту, тверді часточки, особливо РМ 2,5 (particulate matter, усі часточки діаметром до 2,5 мкм), сигаретний дим, продукти згорання біомас і палива в печах, вихлопні гази автомобілів (особливо дизельних двигунів) та інші забруднювачі повітря, можуть значно посилювати симптоми АР, хоча і не є безпосередніми чинниками його розвитку. Згідно з останніми дослідженнями, ранній вплив забрудненого повітря сприяє розвитку АР. До того ж зміни клімату внаслідок глобального потепління призводять до зміни сезонності пилкування рослин: розширення зон і посилення пилкування в сезон, а екстремальні погодні явища збільшують потенціал алергенів або призводять до масивного їх викиду. Експерти ВООЗ дійшли висновку, що криза здоров'я, зумовлена АЗ, чітко пов'язана зі змінами клімату та погіршенням стану довкілля [7].

## Сучасна класифікація і фенотипи АР

Класифікація АР ґрунтується на його специфічних фенотипах [8]. Основні принципи класифікації наведено в таблиці 1 [9, 10-17]. Mullol та співавт. вказують, що АР також можна класифікувати за віковими фенотипами (таким чином, можна виділити АР у дітей та АР в осіб похилого віку) або за наявною коморбідністю (АР із бронхіальною астмою, АР з алергійним кон'юнктивітом, АР з atopічним дерматитом) [8].

Також Eguiluz та співавт. [18] запропонували термін «dual allergic rhinitis – DAR» – подвійний (комбінований) АР (КАР); під цим терміном розуміють співіснування генералізованого і локального АР в одного пацієнта, зазначений фенотип є одним з останніх серед описаних фенотипів АР. У таких пацієнтів спостерігають симптоми цілорічного риніту, назальної алерген-специфічної реактивності як до багаторічних, так і до сезонних алергенів, а також позитивні результати шкірних прик-тестів (ШПТ) лише із сезонними алергенами. Тобто в пацієнтів із КАР можуть спостерігатися два типи назальної реактивності до різних алергенів, один з яких підтверджується наявністю IgE, а інший – без виявлення алерген-специфічного IgE (sIgE) в шкірі або сироватці крові [19].

Іншим фенотипом, який потрібно розглядати в першу чергу, оскільки він може бути складним із точки зору як діагностики, так і терапії, є змішаний риніт, коли АР співіснує з неалергійним ринітом [9, 10-17].

## Алгоритми лікування АР

Лікування АР зазвичай потребує індивідуального підходу до пацієнта з урахуванням характеру і вираженості симптомів, віку, а також супутніх АЗ, таких як астма, atopічний дерматит, та іншої, особливо хронічної, патології.

Основні принципи терапії АР [11, 12] є незмінними з часів перших редакцій рекомендацій ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, Алергійний риніт і його вплив на астму):

- уникнення алергенів і подразників – рекомендується, коли це можливо;
- фармакотерапія – безпечна, ефективна, проста у використанні, швидкодіюча;
- алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) – ефективний метод як лікування, так і профілактики АР (здатна змінити природний перебіг захворювання), завжди проводиться фахівцем-алергологом;
- навчання пацієнтів – завжди рекомендується.

Однак резюме публікації Bousquet та співавт. 2020 року продемонструвало, що пацієнти погано дотримуються рекомендацій і лікарських настанов, часто вдаються до самолікування, зазвичай приймаючи ліки на вимогу, коли вже з'являються симптоми, і навпаки – переривають лікування, коли симптоми зникають. У разі значної вираженості і тяжкості симптомів, коли останні стають нестерпними та неконтрольованими, пацієнти починають приймати ліки щодня, збільшують дози препаратів або додають нові. Цікаво, що пацієнти, які самі є лікарями, поведуться так само, як і пацієнти з АР без медичної освіти [20]. Саме тому особливе місце в сучасному лікуванні будь-яких захворювань посідає

прецизійна (персоніфікована) медицина – медична модель, спрямована на адаптацію медичної допомоги до індивідуальних потреб кожного пацієнта. Її концепт можна сформулювати одним реченням: відповідне лікування для конкретного пацієнта в потрібний час. Прецизійна медицина все частіше визнається як спосіб оптимізації медичної допомоги пацієнтам, і як наслідок – акцент змістився на поліпшення рівня контролю захворювання, підвищення задоволеності пацієнтів і збільшення ефективності профілактичних заходів. Часто клінічні настанови не відображають потреб пацієнтів або реального життя, а тому пацієнти не дотримуються їх достатньою мірою, про що було сказано вище [7].

Однією з нових ініціатив, спрямованих на поліпшення лікування АР на всіх рівнях, є рекомендації EUFOREA – Європейський форум із досліджень та освіти в галузі алергології та захворювань дихальних шляхів (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases). Починаючи з 2020 року, у співпраці з міжнародними організаціями та експертами щодо запальних захворювань дихальних шляхів, EUFOREA публікує базові алгоритми ведення пацієнтів з АР та риносинуситами, урахувавши потреби та вподобання пацієнтів (рис.) [21-25].

Таблиця 1. Класифікація АР

| Класифікація АР  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| За тривалістю симптомів  | За тяжкістю симптомів / їх впливом на якість життя  | За наявністю причинних алергенів  | За поширеністю  | За контролем симптомів (тільки для пацієнтів, які отримували лікування)   |
| <p><b>Інтермітуючий:</b><br/>симптоми &lt;4 днів на тиждень або &lt;4 тиж</p> <p><b>Персистуючий:</b><br/>симптоми &gt;4 днів на тиждень і/або &gt;4 тиж</p> | <p><b>ВАШ &lt;5 Легкий:</b><br/>мінімальні симптоми, що не впливають значуще на якість життя і повсякденну активність, пацієнт зазвичай не звертається по медичну допомогу.</p> <p><b>ВАШ ≥5 Середньої тяжкості:</b><br/>помірні симптоми, несприятливо впливають на якість життя, а саме на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сон;</li> <li>• повсякденну активність;</li> <li>• спорт/відпочинок;</li> <li>• роботу/навчання;</li> </ul> <p>тривожні симптоми. Пацієнт налаштований на лікування.</p> <p><b>Тяжкий перебіг:</b><br/>Симптоми суттєво порушують повсякденну активність і знижують якість життя (за всіма зазначеними параметрами). Пацієнт рішуче налаштований / змушений лікуватися</p> | <p><b>Сезонний:</b><br/>Унаслідок сенсibiliзації до сезонних алергенів – пилок квітучих рослин (зовнішні алергени).</p> <p><b>Цілорічний:</b><br/>Унаслідок сенсibiliзації до цілорічних алергенів – кліщів домашнього пилу, плісняви, алергенів тварин (побутових, внутрішньожитлових алергенів)</p> | <p><b>Генералізований:</b><br/>АР із позитивними результатами ШПТ або наявністю специфічних IgE (sIgE) в сироватці крові.</p> <p><b>Локальний,</b> так званий ентопічний (ентору) – локальний АР, на який страждає 20-40% популяції. Характерні негативні результати ШПТ, відсутність sIgE в сироватці крові, але наявні типові для АР симптоми, позитивні результати назальних провокувальних тестів (НПТ) і sIgE в назальному секреті.</p> <p><b>Комбінований:</b><br/>наявні симптоми генералізованого і локального АР</p> | <p><b>Добре контрольований:</b><br/>ВАШ &lt;2 см</p> <p><b>Частково контрольований:</b><br/>ВАШ 2-5 см</p> <p><b>Неконтрольований:</b><br/>ВАШ &gt;5 см</p> |

**Примітка.** ВАШ – візуальна аналогова шкала від 0 до 10 см, застосовують для визначення тяжкості симптомів.

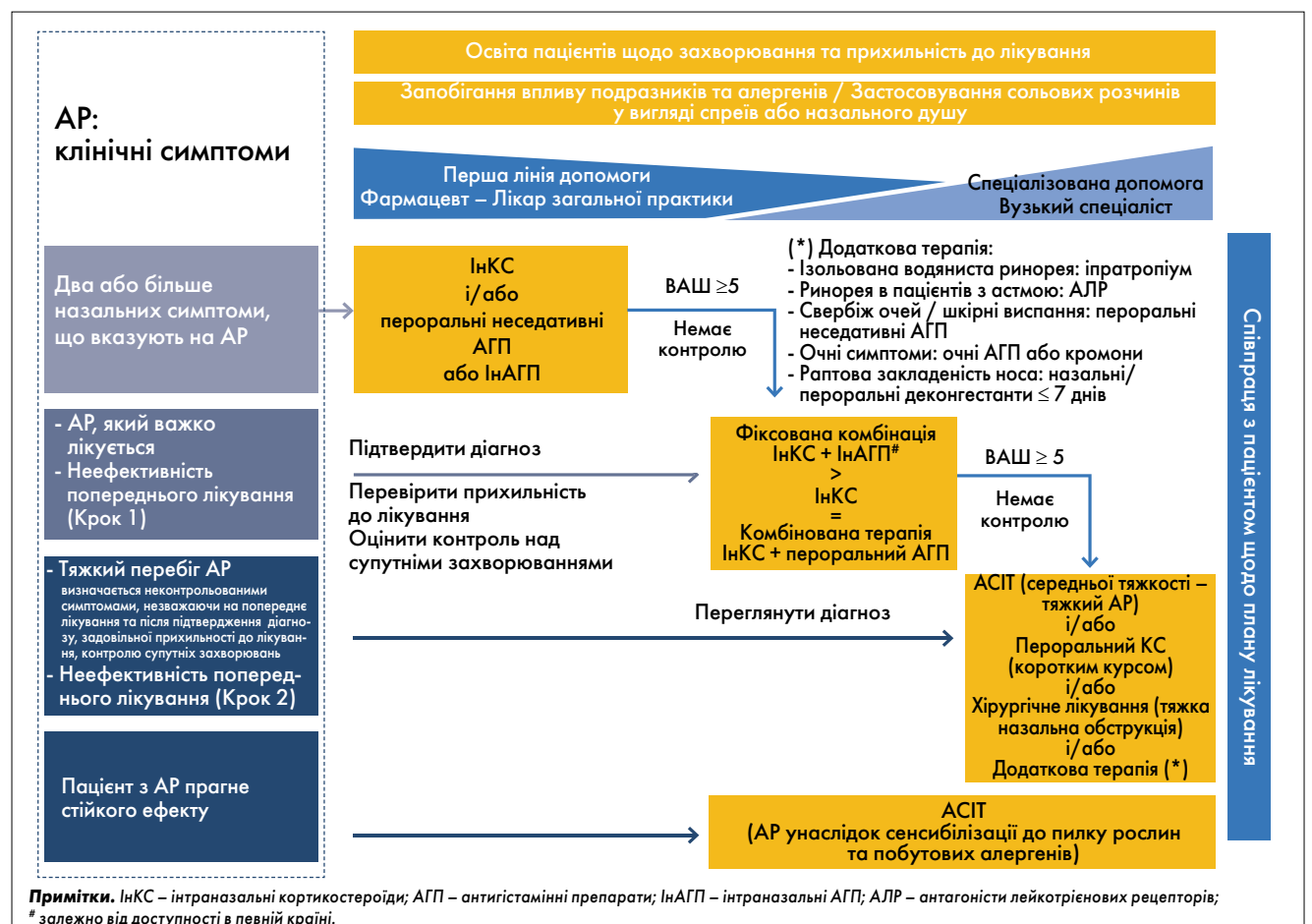


Рис. Алгоритм лікування АР відповідно до рекомендацій EUFOREA [23]

Таблиця 2. Сучасні рекомендації та погоджувальні документи щодо лікування АР [27-32]

| Керівництво / Погоджувальний документ   | Назва  | Рік публікації | Рекомендації  |
|---|--|----------------|---|
| ARIA                                    | Рекомендації ARIA – перегляд 2016  | 2016           | – У пацієнтів із САР пропонується комбінація ІнКС із пероральними АГП або монотерапія ІнКС.<br>– У пацієнтів із ЦАР перевагу віддають монотерапії ІнКС більше, ніж комбінації ІнКС із пероральними АГП.<br>– У пацієнтів із САР пропонується комбінація ІнКС з ІнАГП або монотерапія ІнКС.<br>– У пацієнтів із ЦАР пропонується або комбінація ІнКС з ІнАГП, або монотерапія ІнКС.<br>– У пацієнтів із САР перевагу віддають комбінації ІнКС з ІнАГП, ніж монотерапії ІнАГП   |
| CSACI                                   | Позиція CSACI: H <sub>1</sub> -АГП нового покоління безпечніші, ніж I покоління, і мають бути препаратами першої лінії у лікуванні АР та кропив'янки | 2019           | У лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки перевагу віддають пероральним неседативним АГП нового покоління, а не АГП I покоління  |
| GA <sup>2</sup> LEN                     | Ризики застосування H <sub>1</sub> -АГП I покоління: погоджувальний документ GA <sup>2</sup> LEN   |                | Старі АГП I покоління більше не мають бути доступними без рецепту для самостійного лікування алергічних та інших захворювань, оскільки сьогодні є нові пероральні АГП II покоління з чудовим співвідношенням ризик/користь, які ефективні, безпечні, широко доступні і мають конкурентну ціну   |
| AAO-HNSF                                | Клінічні практичні рекомендації: алергійний риніт  |                | – Клініцисти мають рекомендувати пероральні неседативні АГП II покоління пацієнтам з АР та з первинними скаргами на ринорею і свербіж   |
| AAAAI/ACAAI Allergy Practice Parameters | Риніт 2020: практичні параметри, оновлення   | 2020           | – Категорична рекомендація проти призначення АГП I покоління і надання переваги пероральним АГП II покоління за необхідності призначення системних АГП для лікування АР.<br>– Рекомендуємо також ІнАГП як стартову терапію пацієнтам із САР   |
| ICAR                                    | Міжнародний консенсус з алергології та ринології: алергійний риніт – 2023  | 2023           | – У лікуванні АР мають розглядатися виключно неседативні пероральні АГП нового покоління.<br>– ІнАГП можна використовувати як першу або другу лінію терапії при лікуванні АР.<br>– Наявна сучасна доказова база свідчить про ефективність застосування пероральних АГП у рамках підтримувальної додаткової терапії до ІнКС.<br>– Комбінована терапія ІнКС та ІнАГП може застосовуватися як терапія другої лінії при лікуванні АР, коли початкова монотерапія, або ІнКС, або системними АГП не забезпечує адекватного контролю |

**Примітки.** AAAAI – Американська академія алергійної астми та імунології (American Academy of Allergy Asthma & Immunology); AAO-HNSF – Американська академія отоларингології – хірургії голови та шиї (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery); CSACI – Канадське товариство алергології та клінічної імунології (Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology); GA<sup>2</sup>LEN – Глобальна європейська мережа з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network); ICAR – Міжнародний консенсус з алергології та ринології (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology).

### Еволюція лікування АР і стале місце АГП в міжнародних рекомендаціях

Як показано в таблиці 2, використання H<sub>1</sub>-АГП II покоління настійно рекомендується як перша лінія лікування АР [26].

### Леводетиризин у лікуванні АР: антигістамінна і протизапальна ефективність

Отже, як було продемонстровано, пероральні АГП не втрачають своїх позицій у лікуванні АР протягом багатьох років, і безумовно перевагу віддають саме новим неседативним представникам АГП II покоління, зокрема леводетиризину, лоратадину, цетиризину, біластину, дезлоратадину, фексофенадину – вони блокують периферичні H<sub>1</sub>-рецептори, не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає виникненню побічних ефектів із боку ЦНС у вигляді сонливості; до того ж більшість із них, окрім

антигістамінного ефекту, має протизапальні властивості. [27]. Так, леводетиризин [33]:

- інгібує алерген-індуковану експресію молекули VCAM-1, судинну проникність і міграції еозинофілів у шкіру;
- впливає на експресію VCAM-1 та проникність судин через 6 год після застосування, впливає на міграцію еозинофілів на пізній стадії;
- пригнічує експозицію еозинофілів, індуковану природним алергеном, а також нейтрофілів, IL-4 та IL-8 у пацієнтів із сезонним АР (САР);
- значно ефективніший у порівнянні з плацебо щодо зменшення вираженості симптомів АР та рівнів маркерів запалення.

Багато досліджень продемонстрували, що леводетиризин є ефективним засобом лікування АР [34]; метааналіз підтвердив позитивний вплив леводетиризину на назальну обструкцію,

причому значне поліпшення спостерігали вже через 2 год після початку лікування і ефект зберігався при тривалому лікуванні [35]. Як відомо, закладеність носа є найбільш складним для лікування симптомом і традиційно вважали, що АГП не надто ефективні в його купіруванні. Проведений всебічний огляд [36], у рамках якого вивчали в тому числі вплив леводетиризину на закладеність носа, продемонстрував, що леводетиризин є ефективним проти закладеності носа, більше того, значне поліпшення можна спостерігати вже через 2 год після прийому препарату, і ефект зберігається впродовж усього періоду лікування леводетиризином.

Довготривале дослідження ефективності леводетиризину при АР, що тривало більш як 6 міс, у понад 500 пацієнтів із персистуючим АР, з використанням критеріїв ARIA, показало, що довготривала терапія леводетиризином, порівняно з плацебо, значно зменшувала вираженість симптомів захворювання, починаючи з першого тижня лікування і протягом усього 6-місячного періоду терапії [37].

Інше дослідження ефективності леводетиризину в пацієнтів із цілорічним АР (ЦАР), метою якого було порівняння ефективності леводетиризину при безперервному лікуванні та застосуванні його за потреби в дозі 5 мг 1 раз на добу протягом 6-місячного періоду терапії. Це дослідження підтвердило попередні висновки про те, що таке лікування є ефективним незалежно від того, чи застосовується воно безперервно чи за потреби, про що свідчить суттєве зниження середнього щотижневого та щомісячного сумарного балу за шкалою 4 симптомів (чхання, ринорея, свербіж носа та очей) порівняно з вихідним рівнем [38]. Однак у довгостроковій перспективі, починаючи з 4-го міс, безперервний режим лікування виявився значно ефективнішим за режим «на вимогу». Це можна пояснити тим, що безперервний режим лікування є активним не лише за наявності клінічних симптомів, а й при мінімально персистируючому запаленні [39-41].

Також встановлено, що АГП підвищують безпеку АСІТ і можуть впливати на її результат завдяки імунорегуляторним ефектам. Повідомлялося, що леводетиризин зменшує побічні ефекти при збільшенні дози імунотерапії отрутою медоносною бджоли, не впливаючи на її ефективність щодо модуляції природного перебігу алерген-специфічної імунної відповіді, а також впливає на експресію гістамінових рецепторів і продукування цитокінів (IL-10) алерген-специфічними Т-клітинами [42].

### Висновки

Сучасні неседативні АГП II покоління зберігають своє місце препаратів першої лінії для лікування АР та кропив'янки, є ефективними, доступними, мають прекрасний профіль безпеки, можуть використовуватися в комбінації з іншими методами лікування для кращого контролю алергічної патології, а також є зручним інструментом фахівця в еру прецизійної медицини.

Серед неседативних АГП II покоління леводетиризин впевнено посідає своє місце, демонструючи ефективність завдяки високій спорідненості до H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, протизапальній активності щодо компонентів запальної реакції, а також доведений профіль безпеки і хорошу переносимість, що робить леводетиризин препаратом вибору для лікування як АР, так і іншої алергічної патології.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Анна Артюх**



# Алерзин

леводетиризин

## ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

**ПОКАЗАННЯ\***

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ\***

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

\*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: леводетиризин дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до леводетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. 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





# Європейські рекомендації з atopічного дерматиту (EuroGuiDerm)

## Частина I: Системна терапія

**Метою цього керівництва є надання рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на atopічний дерматит (АД) будь-якого ступеня тяжкості та всіх вікових груп. Відповідно до технічного документу, цілі керівництва такі: створити засновані на останніх доказах рекомендації та алгоритми місцевої терапії, фототерапії, а також як новітньої, так і вже впровадженої системної терапії АД; надати рекомендації щодо ведення пацієнтів з АД під час вагітності, а також хворих на АД з алергійними та іншими супутніми захворюваннями.**

**Ключові слова:** atopічний дерматит, тяжкість перебігу, покровока терапія, системна терапія.

### Цільова популяція та питання здоров'я, охоплені керівництвом

Цільовою популяцією керівництва є пацієнти з АД усіх вікових груп. Основні питання щодо здоров'я (незалежно від статі та етнічної приналежності) при АД:

- Яке лікування є оптимальним з урахуванням потреб пацієнтів, ефективності, безпеки, переносимості різних варіантів терапії та наявності супутніх захворювань?
- Як найкраще здійснювати моніторинг та контроль обраного варіанту лікування?

Де це було можливим і здійснено, рекомендації ґрунтуються на доказах, з урахуванням результатів систематичного узагальнення доказів на основі суворих методів і практичного досвіду, отриманого групою експертів.

### Цільові користувачі керівництва

Це керівництво було підготовлено для лікарів, зокрема дерматологів, педіатрів, алергологів, лікарів загальної практики та інших спеціалістів, які надають медичну допомогу хворим на АД. Пацієнти й опікуни також можуть отримати достовірну інформацію та поради щодо заснованих на доказах варіантів терапії.

### Призначення експертів, управління конфліктом інтересів

До групи розробників рекомендацій увійшли 26 експертів із 12 країн, номіновані національними

товариствами-партнерами EuroGuiDerm або двома співкоординаторами керівництва (A. Wollenberg і C. Flohr). Рада директорів EuroGuiDerm була ознайомлена з усіма претендентами, всі претенденти були затверджені Радою. Крім того, у розробці рекомендацій брали участь три представники пацієнтів.

### Розробка рекомендацій і процес досягнення консенсусу

Розділи керівництва та рекомендації були розроблені членами групи, які сформували декілька робочих підгруп. Кожна глава та всі рекомендації були переглянуті та обговорені зі внесенням доречних змін усією групою

експертів. Усі тексти та рекомендації були затверджені голосуванням під час консенсусних конференцій із необхідним мінімальним погодженням >50%. Було проведено як внутрішнє, так і зовнішнє рецензування. Розроблено плани поширення та впровадження.

Формулювання рекомендацій було стандартизовано (як запропоновано робочою групою Group Reading Assessment and Diagnostic Evaluation, GRADE).

### Формулювання рекомендацій

У цьому керівництві рекомендації подано таким чином: поряд із формулюванням (табл. 1, 2) стрілка(и) і кольори вказують напрям і силу кожної з них (табл. 3). Рівень згоди (консенсусна сила) відображено як фактичний відсоток, а також у формі категорійної кругової діаграми. Для всіх системних препаратів ми додали дозування (згідно з даними Європейського агентства з лікарських засобів). Крім того, де це можливо, було додано достовірність доказів (див. табл. 3; жирним шрифтом – значуща різниця; посилення подано відповідно до Drucker та співавт.).

Таблиця 3. Сила рекомендацій: формулювання, символи, тлумачення та визначення достовірності доказів

| Сила  | Формулювання                             | Символи | Значення   |
|---|--|---------|--|
| <b>Сильна</b> рекомендація щодо використання  | «Ми рекомендуємо...»                     | ↑↑      | Ми вважаємо, що всі або майже всі поінформовані люди зробили б такий вибір   |
| <b>Слабка</b> рекомендація щодо використання  | «Ми пропонуємо...»                       | ↑       | Ми вважаємо, що більшість поінформованих людей зробила б такий вибір, але значна кількість – ні  |
| <b>Немає рекомендацій</b> щодо застосування   | «Ми не можемо дати рекомендації щодо...» | 0       | Наразі рекомендації на користь або проти лікування не можуть бути зроблені через певні причини (наприклад, відсутність надійних доказів, суперечливі результати) |
| <b>Слабка</b> рекомендація проти використання | «Ми пропонуємо не використовувати...»    | ↓       | Ми вважаємо, що більшість поінформованих людей зробила б вибір проти цього лікування, але значна кількість – ні  |
| <b>Сильна</b> рекомендація проти використання | «Ми рекомендуємо не використовувати...»  | ↓↓      | Ми вважаємо, що всі чи майже всі поінформовані люди зробили б вибір проти цього лікування  |

**Високий ■■■■:** ми переконані, що справжній ефект близький до прогнозованого.

**Середній ■■■□:** ми помірно впевнені в оцінці ефекту: справжній ефект, імовірно, буде близький до прогнозованого, але існує ймовірність, що він суттєво відрізнятиметься.

**Низький ■■■□□:** наша впевненість в оцінці ефекту обмежена: справжній ефект може суттєво відрізнитися від прогнозованого.

**Дуже низький ■□□□:** у нас дуже мало впевненості в оцінці ефекту: справжній ефект, імовірно, суттєво відрізнятиметься від прогнозованого

| Термінологія               | Визначення  |
|----------------------------|---|
| Загострення                | Клінічно значуще погіршення ознак і симптомів АД, що потребує терапевтичного втручання  |
| Лікування гострого періоду | Лікування, спрямоване на загострення, зазвичай призводить до відповіді на терапію протягом кількох днів (на відміну від підтримувального лікування)   |
| Короткотривале лікування   | У разі використання в контексті клінічних випробувань, стосується лікування тривалістю до 16 тиж  |
| Реактивне лікування        | Початок або адаптація лікування у відповідь на видимі зміни тяжкості, зокрема загострення захворювання (на відміну від «проактивного» лікування)  |
| Довготривале лікування     | У разі використання в контексті клінічних випробувань, стосується лікування тривалістю понад 16 тиж   |
| Проактивне лікування       | Періодичне (зазвичай двічі на тиждень) застосування протизапальної терапії на попередньо уражену шкіру на додаток до поточного лікування емолянтами неуразеної та ураженої шкіри (на відміну від реактивного лікування) |
| Підтримувальне лікування   | Регулярне, зазвичай щоденне, застосування місцевої або системної терапії протягом кількох місяців (на відміну від гострого втручання)   |

| Ціль лікування   | Визначення  |
|------------------|---|
| Ремісія/контроль | Задовільне зменшення ознак і симптомів АД у ході безпечного тривалого протизапального лікування |
| Повна ремісія    | Зникнення ознак і симптомів АД без застосування протизапального лікування                       |

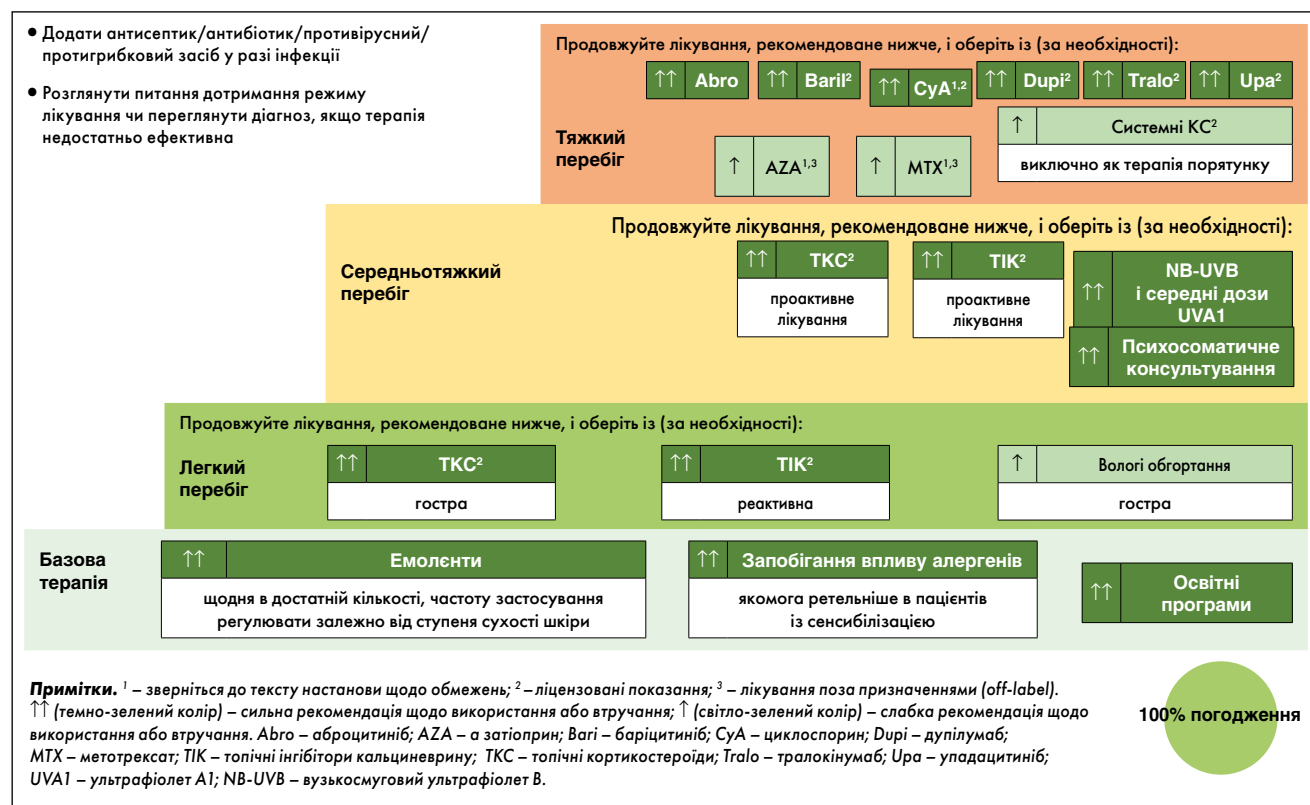


Рис. 1. Покровока терапія АД у дорослих (Wollenberg et al., 2022)

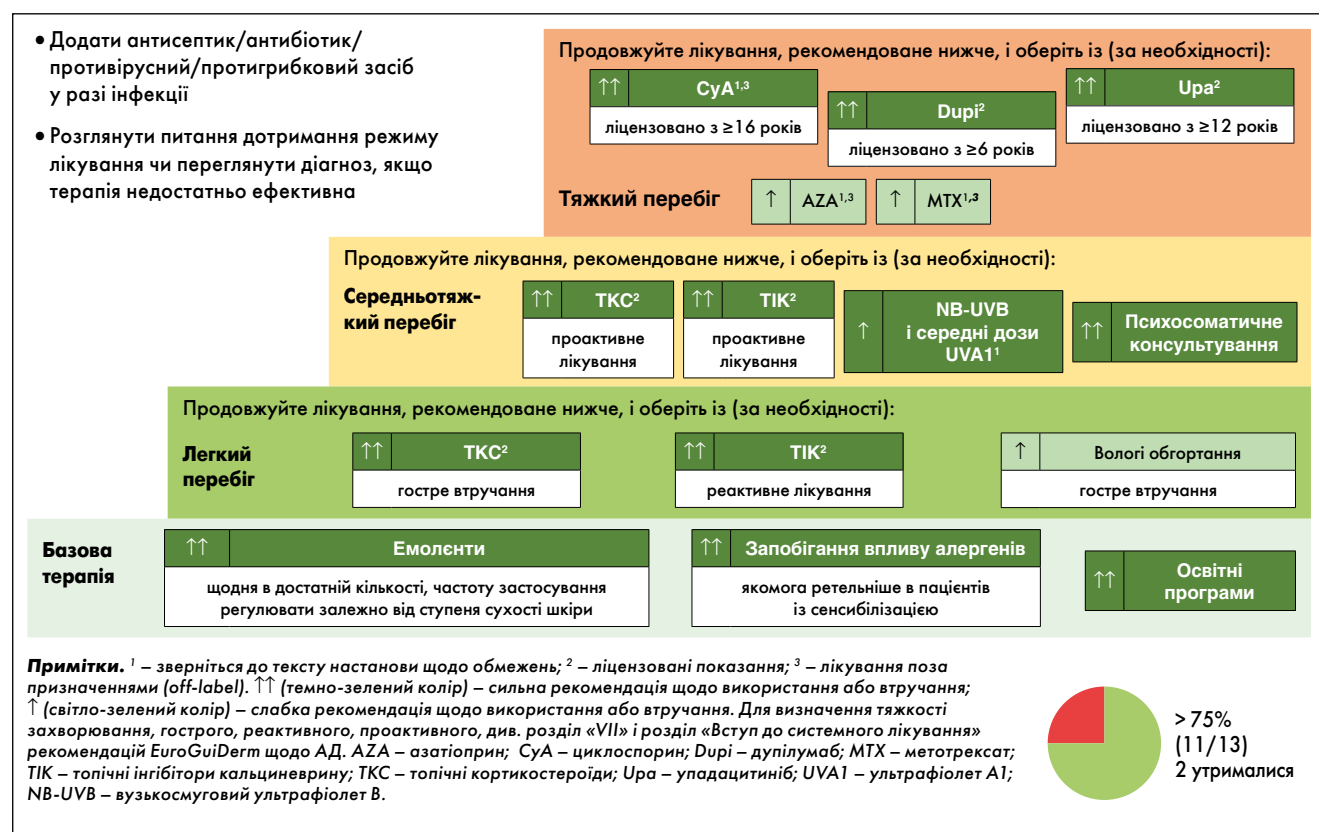


Рис. 2. Покрокова терапія АД у дітей і підлітків

**Огляд рекомендацій**

Покрокову терапію АД у дорослих і дітей та підлітків подано нижче на рисунках 1 і 2. У таблиці 4 наведено загальні рекомендації щодо системних препаратів для дорослих пацієнтів з АД, які є кандидатами на системне лікування.

**Вступ до системного лікування**

Сфера системної терапії АД протягом останніх кількох років процвітає, оскільки багато нових речовин надходять на ринок, ліцензуються або перебувають на останньому етапі клінічної розробки. Програми ліцензування

різноманітних нових біологічних препаратів і малих молекул забезпечують набагато кращий рівень доказів, ніж існує для ліків, які давно застосовують у практиці.

Традиційно системна терапія АД вважається необхідною, якщо ознаки та симптоми не можна належним чином контролювати за допомогою відповідних місцевих методів лікування та УФ-фототерапії. Системна терапія також може бути корисною для зменшення потреби в місцевих (топічних) кортикостероїдах (ТКС) у пацієнтів, які для контролю АД потребують застосування великої кількості потужних ТКС на значних ділянках тіла протягом тривалого часу.

**Кандидатами на системне лікування можуть** бути або пацієнти з високим сукупним балом, таким як SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) >50 (визначення за шкалою), або пацієнти, які клінічно не реагують на належним чином проведену місцеву терапію (функціональне визначення), або пацієнти, які не можуть брати участь у повсякденній діяльності, незважаючи на дотримання адекватного режиму лікування (соціальне визначення).

Місцеві настанови можуть потребувати використання інших оцінок, таких як лікарська шкала (наприклад, Eczema Area and Severity Index, EASI) у поєднанні з оцінкою симптомів пацієнтами (наприклад, Dermatology Life Quality Index, DLQI). Існує багато інших оцінок, узагальнених та оцінених ініціативою HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema), які також можуть слугувати основою для класифікації тяжкості захворювання.

Необхідно підкреслити, що рішення про початок системного лікування є індивідуальним вибором пацієнта і що оцінка лише симптомів, наприклад EASI, не є адекватним інструментом для вирішення питання про призначення чи відміну системної терапії окремому пацієнту.

Перед початком системного лікування важливо виключити відповідні диференційні діагнози, такі як Т-клітинна лімфома шкіри та, в окремих випадках, первинні імунodefіцити. Треба переконатися, що з'ясовано потенційні тригерні фактори, а саме алергійний контактний дерматит, поведінкові та освітні причини поганої відповіді на лікування.

Донедавна імунодепресанти досить широкого спектра дії, такі як системні кортикостероїди (СКС), циклоспорин, азатиоприн, мофетилу мікофенолат, мікофенолат натрію в кишковорозчинній оболонці і метотрексат, були єдиним доступним варіантом системної терапії АД, що важко лікується. Більшість із них не були ліцензовані для цього показання (див. табл. 4).

Продовження на стор. 22.

Таблиця 4. Загальні рекомендації щодо системних препаратів у дорослих пацієнтів з АД, які є кандидатами на системне лікування\*

| Рекомендація  | Традиційні системні препарати   |  |   | Біологічні препарати   |   | JAK-інгібітори   |   | Невідкладна терапія   |
|---|---|--|---|--|---|--|---|---|
|   | Циклоспорин   | Метотрексат  | Азатиоприн  | Дупілумаб  | Тралокінумаб  | Баріцитиніб  | Упадацитиніб  | СКС   |
|   | ↑↑  | ↑  | ↑   | ↑↑   | ↑↑  | ↑↑   | ↑↑  | ↑   |
| Доза для дорослих <sup>1</sup>                                    | Ліцензований з ≥16 років; стандартне дозування для дорослих: 2,5-5 мг/кг на добу розділені на 2 прийоми | Лікування поза призначеннями (off-label); зазвичай використовується початкова – 5-15 мг на тиждень; максимальна – 25 мг на тиждень | Лікування поза призначеннями (off-label); зазвичай використовується початкова – 1-3 мг/кг на добу                           | Ліцензований з ≥6 років; дозування для дорослих: початкова доза – 600 мг підшкірно в перший день, далі по 300 мг кожні 2 тиж | Ліцензований для дорослих; початкова доза – 600 мг підшкірно в перший день, далі по 300 мг кожні 2 тиж; на 16-му тиж розглянути можливість введення раз на 4 тиж в пацієнтів, в яких вдалося досягти повного або майже повного очищення шкіри | Ліцензований для дорослих; дозування для дорослих: 4 мг на добу, можливе зниження до 2 мг на добу залежно від відповіді на лікування | Ліцензований з ≥12 років; дозування для дорослих: 15 або 30 мг на добу залежно від індивідуальних особливостей пацієнта; вік ≥65 років: 15 мг на добу; треба розглянути найменшу ефективну дозу для підтримувальної терапії | Загалом ліцензовані для дорослих і дітей; максимальна доза: 1 мг/кг на добу   |
| Час відповіді (тижні) <sup>2</sup>                                | 1-2   | 8-12   | 8-12  | 4-6  | 4-6   | 1-2  | 1-2   | 1-2   |
| Час до рецидиву (тижні, на основі досвіду експертів) <sup>2</sup> | <2  | >12  | >12   | >8   | >8  | <2   | <2  | <2  |
| Контроль  | Загальний аналіз крові, ниркові і печінкові проби, артеріальний тиск                                    | Загальний аналіз крові, ниркові і печінкові проби, PIIIINP (якщо можливо), скринінг на наявність хронічних інфекцій                | Загальний аналіз крові, ниркові і печінкові проби, активність TRMT (якщо можливо), скринінг на наявність хронічних інфекцій | Не потрібен  | Не потрібен   | Загальний аналіз крові, ліпідний профіль, печінкові проби  | Загальний аналіз крові, ліпідний профіль, печінкові проби   | Не потрібен при короткотривалому лікуванні, розгляньте контроль рівня глюкози в крові та пригнічення надниркових залоз при високодозовому або тривалому лікуванні |
| Найбільш актуальні побічні явища                                  | ↑ сироваткового креатиніну, ↑ артеріального тиску   | Нудота, слабкість, ↑ ферментів печінки, мієлотоксичність   | Шлунково-кишкові розлади, ідіосинкратичні реакції гіперчутливості, мієлотоксичність   | Кон'юнктивіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, артралгія   | Інфекції верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт   | Інфекції верхніх дихальних шляхів, ↑ ЛПНЩ, тромбоз, нудота, біль у животі, герпесвірусна інфекція, акне                              | Інфекції верхніх дихальних шляхів, акне, головний біль, анемія та нейтропенія, ↑ креатинінази, ↑ ЛПНЩ, нудота, біль у животі, герпесвірусна інфекція  | Атрофія шкіри, збільшення маси тіла, розлади сну, зміни настрою, гіперглікемія або вперше виявлений цукровий діабет, пептична виразка / гастрит, остеопороз       |

| Символ | Значення (згідно GRADE1)   |
|--------|--|
| ↑↑     | Ми вважаємо, що всі або майже всі поінформовані люди зробили б такий вибір.  |
| ↑      | Ми вважаємо, що більшість поінформованих людей зробили б такий вибір, але значна кількість – ні.   |
| 0      | Наразі рекомендації на користь або проти лікування не можуть бути сформульовані через певні причини (наприклад, відсутність надійних доказів, суперечливі результати). |
| ↓      | Ми вважаємо, що більшість поінформованих людей зробили б вибір проти цього лікування, але значна кількість – ні.   |
| ↓↓     | Ми вважаємо, що всі чи майже всі поінформовані люди зробили б вибір проти цього лікування.   |
|        | Немає рекомендацій   |

**Примітки.** <sup>1</sup> – згідно з документом SmPC, що описує властивості та офіційно затверджені умови застосування лікарського засобу (summary of product characteristics); <sup>2</sup> – досвід експертів, ↑ – підвищення; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; PIIIINP – N-термінальний пропептид проколагену III (procollagen III N-terminal propeptide); TRMT – тіопурин-S-метилтрансфераза (thiopurine S-methyltransferase). \*аброцитиніб відсутній в таблиці, оскільки препарат було внесено до рекомендацій в останній момент; інформацію щодо використання препарату див. нижче.

# Європейські рекомендації з atopічного дерматиту (EuroGuiDerm)

## Частина I: Системна терапія

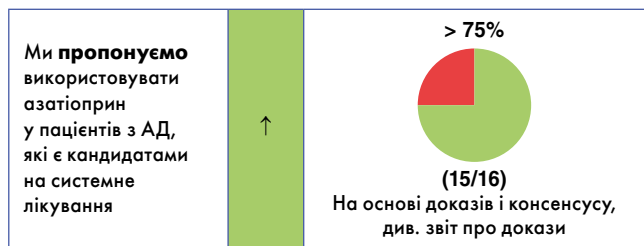
Продовження. Початок на стор. 20.

Ці препарати можна умовно розділити на дві групи: СКС і циклоспорин мають швидкий початок дії та можуть використовуватися для лікування загострень АД або для покриття часу до початку дії системних імунодепресантів повільної дії, таких як метотрексат, азатіоприн та мофетилу мікофенолат / мікофенолат натрію в кишковорозчинній оболонці. Кінетика нових інгібіторів янус-кінази барицитинібу, аброцитинібу і упадацитинібу відносить ці препарати до групи швидкодіючих, тоді як для досягнення ефекту Th2-блокаторів дупілумабу, тра-локінумабу і лебрикізумабу, а також засобу, що блокує рецептори IL31 – немолізумабу, потрібно кілька тижнів.

Під час пандемії COVID-19 системній терапії потрібно приділяти особливу увагу, як зазначено в рекомендаціях Європейської робочої групи з atopічного дерматиту (European task force for atopіc dermatitis). Особлива обережність потрібна, якщо пацієнти отримують комбіновану системну терапію.

Наведені рекомендації щодо системних препаратів базуються на висновках експертів, актуальному систематичному огляді Dgucker та співавт., іншій опублікованій літературі та медичних міркуваннях і можуть відрізнятися від правового статусу ліцензування та шляхів доступу, які не є однаковими в європейських країнах.

### Традиційні системні препарати Азатіоприн



### Механізм дії та ефективність

Азатіоприн належить до проліків, які *in vivo* швидко перетворюються на антиметаболіт 6-меркаптопурин (6-МП) після розщеплення бічного ланцюга імідазолу. Вважають, що він виявляє свій основний імуносупресивний ефект через метаболіти 6-МП, тіогуанінові нуклеотиди, які згодом вбудовуються в ДНК, пригнічуючи її синтез.

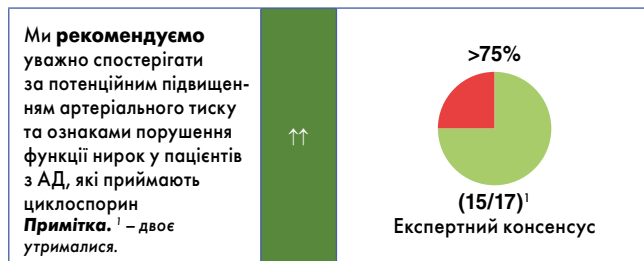
Ефективність азатіоприну порівнянн з такою метотрексату, але нижча, ніж у дупілумабу і циклоспорину, щодо усунення клінічних ознак АД.

### Комбінація з іншими методами лікування

Одночасно з азатіоприном можна застосовувати місцеву терапію КС і/або інгібіторами кальциневрину.

Через потенційно підвищений ризик розвитку раку шкіри азатіоприн не можна поєднувати з ультрафіолетовими променями (А, В та PUVA).

### Циклоспорин



### Механізм дії та ефективність

Циклоспорин пригнічує активацію та проліферацію Т-клітин шляхом блокування утворення цитокінів, залежного від ядерного фактора активованих Т-клітин (nuclear factor of activated T-cell, NFAT).

Циклоспорин був схвалений для лікування АД у дорослих у багатьох європейських країнах і вважається препаратом першої лінії для пацієнтів із тяжким захворюванням, якщо інші нові методи лікування недоступні або не показані. Циклоспорин дуже ефективний при АД як у дітей, так і в дорослих, із кращою переносимістю у дітей.

У метааналізі, що оцінює лікування терміном до 16 тиж, виявлено схожу ефективність циклоспорину й дупілумабу. Реальні дані демонструють, що після 16 міс лікування триваліше застосування без потреби у відміні препарату спостерігали щодо дупілумабу порівняно з циклоспорином. У прямих дослідженнях циклоспорин перевершував метотрексат, преднізолон, внутрішньовенний імуноглобулін, ультрафіолетові промені А та В і був схожим за ефективністю на мікофенолат натрію в кишковорозчинній оболонці.

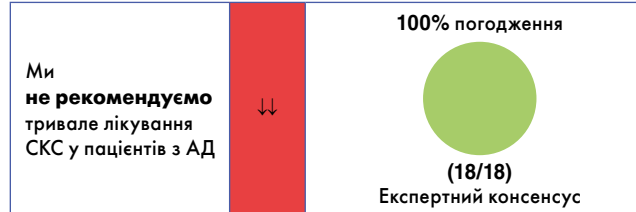
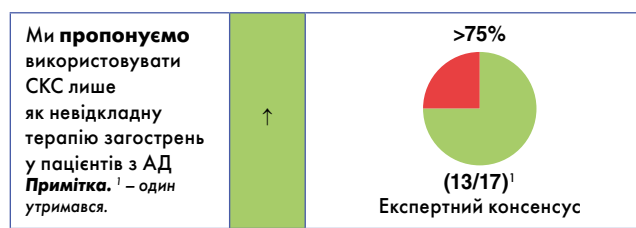
При короткотривалому лікуванні АД вищі дози циклоспорину (5 мг/кг на добу) призводять до швидшої відповіді та є ефективнішими, ніж нижчі дози (2,5-3 мг/кг на добу). Довготривале застосування циклоспорину впродовж до 1 року може бути рекомендовано на основі кількох досліджень; однак їх докази обмежені через відкритий дизайн і високі показники вибуття.

### Комбінація з іншими методами лікування

Одночасно з циклоспорином можна застосовувати ТКС і/або ТІК.

Через потенційно підвищений ризик розвитку раку шкіри циклоспорин не треба поєднувати з ультрафіолетовими променями (А, В та PUVA).

### СКС



### Механізм дії та ефективність

КС – це клас стероїдних гормонів, які зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами. Активовані глюкокортикоїдні рецепторний комплекс посилює експресію протизапальних білків і пригнічує експресію прозапальних білків, що призводить до широких протизапальних ефектів.

Існує лише декілька досліджень у дорослих і дітей з АД, незважаючи на регулярне застосування СКС у клінічній практиці. У дослідженнях, проведених в дітей і дорослих, СКС не забезпечували досягнення тривалої ремісії, і швидкі рецидиви були поширеним явищем. СКС значно менш ефективні, ніж циклоспорин.

### Дозування: загострення, короткотривале, довготривале

• Загострення: початкова доза зазвичай становить 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Якомога швидше треба припинити лікування або зменшити дозу.

• Короткотривале та довготривале: не рекомендується.

Ми рекомендуємо поєднувати СКС, як і в разі будь-якого системного лікування, з емолентами та, за необхідності, місцевою протизапальною терапією в пацієнтів з АД.

### Безпека

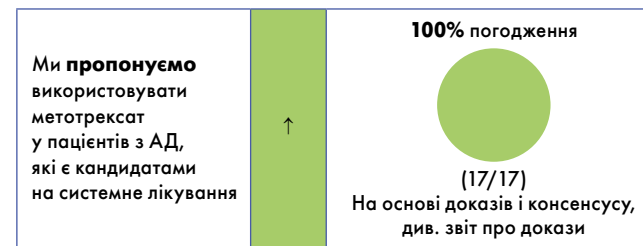
СКС мають широкий терапевтичний індекс. Токсичність залежить від середньої дози, кумулятивної дози

і тривалості використання. У високих дозах і за тривалого застосування (зазвичай >0,5 мг/кг/добу) важливими побічними ефектами є атрофія шкіри, збільшення маси тіла, розлади сну, зміни настрою, гіперглікемія або вперше виявлений цукровий діабет, пептична виразка /гастрит, остеопороз та підвищена сприйнятливост до інфекцій. Зокрема, у разі довготривалого застосування в пацієнтів може відбуватися пригнічення функції надниркових залоз, і разом із високим ризиком розвитку повторних загострень у разі зниження дози відміна терапії може бути складною. Тому необхідно уникати довготривалого застосування СКС у дорослих і дітей. Навіть доволі високу дозу можна просто відмінити, не зменшуючи її, якщо приймати препарат не більш ніж 3 тижні.

### Комбінація з іншими методами лікування

Жоден з інших методів лікування АД при застосуванні СКС не протипоказаний.

### Метотрексат



### Механізм дії та ефективність

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, який перешкоджає поділу клітин, синтезу та репарації ДНК/РНК і синтезу білка, повністю пригнічуючи активність імунної системи. Хоча його точна дія при АД повністю не вивчена, припускають можливість пригнічення шляху янус-кінази / переносників сигналів та активаторів транскрипції (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT).

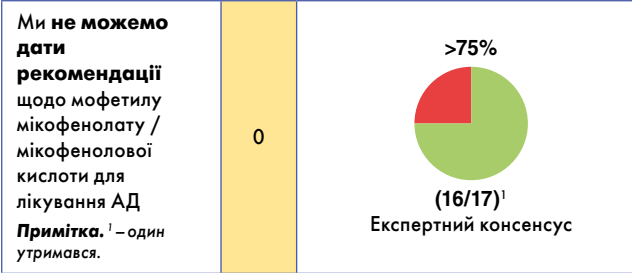
Метотрексат використовували для лікування середньотяжкого й тяжкого АД протягом багатьох років, але його ефективність і схеми застосування вивчали лише в обмеженій кількості нерандомізованих контрольованих досліджень. Отже, рекомендації здебільшого ґрунтувалися на серії випадків і консенсусі експертів, одному контрольованому дослідженні, в якому метотрексат порівнювали з азатіоприном у дорослих, і відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні в дітей.

Загалом ці дослідження підтверджують, що метотрексат можна вважати помірно ефективним, відносно безпечним препаратом із хорошою переносимістю для лікування тяжкого АД як у дітей, так і в дорослих; ці результати також відповідають даним нещодавніх ретроспективних досліджень. Ефективність метотрексату щодо усунення клінічних ознак АД на 16-му тиж лікування порівнянн з такою азатіоприну і є нижчою, ніж у дупілумабу і циклоспорину. Однак немає довгострокових прямих досліджень для подальшого порівняння.

Початок дії розвивається впродовж кількох тижнів, а максимальна ефективність спостерігається через місяці, але швидкість настання терапевтичного ефекту залежить від режиму дозування. Одне дослідження у дорослих демонструє, що пацієнти, які не отримують користі від терапії середніми дозами метотрексату (10-15 мг/тиж) протягом 3 міс, імовірно, не отримають користі від збільшення дози. Однак повільне поступове підвищення дози метотрексату може призвести до недооцінки терапевтичного потенціалу препарату при АД. Для дітей рекомендована доза становить 0,4 мг/кг/тиж, що значно вище, ніж дозування для дорослих. 25 мг/тиж є широко використовуваною максимальною дозою для лікування дорослих і дітей з АД.

### Комбінація з іншими методами лікування

Комбінація з ТКС, ТІК або вузькосмуговою УФ-фототерапією є загальноприйнятою комбінацією лікування і вважається безпечною. Одночасне застосування циклоспорину є відносним протипоказанням. Є досвід використання з інгібітором JAK барицитинібом при ревматоїдному артриті.

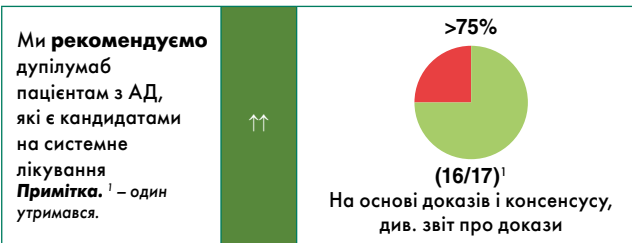
**Мофетилу мікофенолат****Механізм дії та ефективність**

Мофетилу мікофенолат є проліками мікофенолової кислоти (mycophenolic acid, МФК), інгібітора інозин-50-монофосфатдегідрогенази. МФК виснажує гуанозинові нуклеотиди переважно в Т- і В-лімфоцитах і пригнічує їхню проліферацію. МФК також пригнічує глікозилювання та експресію молекул адгезії і залучення лімфоцитів і моноцитів до місць запалення.

У недавньому систематичному огляді і метааналізі, що охопили 18 досліджень за участю 140 дорослих і дітей, оцінювали ефективність використання мофетилу мікофенолату не за призначенням у пацієнтів з АД із рефрактерністю до інших системних препаратів першого ряду або їх непереносимістю. Було встановлено значне, на 18 балів ( $p=0,0002$ ), зниження оцінки SCORAD внаслідок лікування, при цьому 77,6% пацієнтів повідомили про часткову або повну ремісію. Рецидиви розвивалися у 8,2% випадків. Середній час до розвитку ефекту становив  $6,8 \pm 7$  тижнів.

**Комбінація з іншими методами лікування**

Одночасно з мофетилу мікофенолатом можна застосовувати місцеву терапію КС і/або інгібіторами кальциневрину.

**Біологічні препарати**  
**Дупілумаб****Механізм дії та ефективність**

Дупілумаб є першим повним людським моноклональним антитілом IgG<sub>4</sub> (MAT) для лікування АД. Він уже більш ніж 2 роки доступний для лікування дорослих у багатьох країнах. Нещодавно в деяких країнах препарат також був схвалений для підлітків і дітей старших 6 років. Дупілумаб зв'язується з  $\alpha$ -субодиницею рецептора IL-4, який є частиною рецепторного комплексу як IL-4, так і IL-13. Безпека та ефективність дупілумабу переважно були встановлені в плацебо-контрольованих дослідженнях помірно тяжкого і важкого АД. Дупілумаб продемонстрував значні клінічні ефекти за трьома різними інструментами оцінки тяжкості: індекс площі та тяжкості екзemi (Eczema Area and Severity Index, EASI), глобальна оцінка дослідника (Investigator's Global Assessment, IGA) і SCORing АД (SCORAD). Крім того, лікування дупілумабом значно зменшує свербіж.

Препарат продемонстрував ефективність як за наявності, так і в разі відсутності підвищеного рівня IgE у пацієнтів з АД. Дупілумаб також зареєстрований для лікування астми середнього і важкого ступеня, еозинофільного езофагіту та хронічного риносинуситу з назальними поліпами, таким чином охоплюючи кілька захворювань з 2-м типом запалення.

**Комбінація з іншими методами лікування**

У додатковому дослідженні III фази вивчали лікування дупілумабом у комбінації з ТКС у порівнянні з плацебо плюс ТКС протягом 52 тижнів. Первинними кінцевими точками серед інших були кількість пацієнтів, які досягли 0/1 балу загальної оцінки дослідника (IGA) і 75% поліпшення за шкалою EASI, що оцінювали на 16-й тиж лікування: більшість пацієнтів, які отримували дупілумаб і ТКС, досягли комбінованих первинних кінцевих точок IGA-0/1 та EASI-75. Результати через 52 тиж були подібними. У цьому дослідженні приблизно на 15% більше осіб досягли 75% зниження показника EASI на 16-му тиж порівняно з попередніми дослідженнями III фази, де дупілумаб застосовували у вигляді монотерапії.

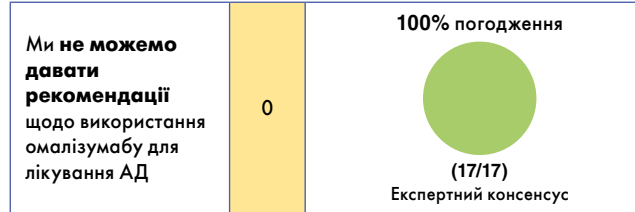
Добре зарекомендувала себе комбінована терапія дупілумабом з ТКС, ТІК та УФ-фототерапією.

**Особливі зауваження**

Пацієнти з АД і супутніми захворюваннями з 2-м типом запалення, такими як астма, алергійний ринокон'юнктивіт із назальними поліпами або еозинофільний езофагіт, також можуть мати користь від лікування дупілумабом.

**Інші біологічні препарати: лебрикізумаб і немолізумаб**

Зазначені препарати наразі не ліцензовані для будь-яких показань ні в Україні, ні у світі.

**Омалізумаб****Механізм дії та ефективність**

Більшість пацієнтів з АД мають підвищений рівень IgE в сироватці крові, але патогенетична роль IgE при АД залишається невідомою. Анти-IgE-антитіла – омалізумаб – з великим успіхом використовують для лікування хронічної спонтанної кропив'янки. Нещодавній систематичний огляд і метааналіз оцінили доклінічні і випробувальні дані щодо лікування АД омалізумабом, які є суперечливими.

Омалізумаб ліцензовано для лікування астми та хронічної спонтанної кропив'янки, але не для лікування АД. Омалізумаб зв'язує вільний IgE, що призводить до утворення імунних комплексів IgE та омалізумабу. IgE, зв'язаний з омалізумабом, не може зв'язуватися з альфа-ланцюгом високоафінного рецептора IgE, тим самим пригнічуючи його зв'язування з опасистими клітинами, базофілами та епідермальними дендритними клітинами, і подальші імунологічні ефекти.

Є багато повідомлень про клінічні випадки та серії випадків, але лише кілька контрольованих досліджень вивчали застосування омалізумабу для лікування АД. Підсумкові дані демонструють помітну, але помірно ефективність омалізумабу щодо полегшення ознак і симптомів АД. Не визначено прогностичних маркерів, пов'язаних із кращою клінічною відповіддю, а більшість опублікованих доказів є низької якості. Безпека омалізумабу є дуже хорошою, але непередбачувана та статистично низька ефективність не дає змогу дати загальні рекомендації щодо омалізумабу для лікування АД.

**Тралокінумаб**

Препарати тралокінумабу в Україні не зареєстровані.

**ІАК-інгібітори**

Родина янус-кіназ (JAK), що охоплює JAK1, JAK2, JAK3 і тирозинкіназу-2 (tyrosine kinase 2, TYK2), є класом цитоплазматичних тирозинкіназ. JAK приєднуються до внутрішньоклітинної частини ланцюгів рецепторів цитокінів для утворення функціональних сигнальних комплексів і регуляції запального процесу шляхом активації внутрішньоклітинних факторів транскрипції (STAT). У разі активації білки STAT виробляють димери, які транслюються в ядро і активують або пригнічують експресію цільового гена медіаторів запалення, що свідчить про те, що інгібування активності JAK може бути ефективнішим, ніж прицільне блокування окремого цитокіну. Повідомляють, що окрім порушення передачі сигналів шкірних запальних цитокінів інгібування JAK послаблює хронічний свербіж і покращує функцію шкірного бар'єра шляхом регулювання експресії шкірного бар'єрного білка філагрину.

**Аброцитиніб**

Аброцитиніб сьогодні ліцензований для лікування АД в осіб віком від 12 років у Великій Британії. 14 жовтня 2021 р. Комітет із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) прийняв позитивний висновок лише для дорослих. Оскільки це схвалення було отримано після

наших консенсусних конференцій, жодна консенсусна рекомендація не увійшла до цієї редакції керівництва.

**Механізм дії та ефективність**

Аброцитиніб – пероральний селективний інгібітор JAK1, що продемонстрував ефективність у пацієнтів із помірно-тяжким і тяжким АД при застосуванні як у монотерапії (дослідження MONO-1 і -2), так і в комбінації з місцевою терапією для досягнення відповіді на лікування порівняно з плацебо (дослідження COMPARE). Ефективність визначали за допомогою інструментів IGA та EASI-75.

Наприклад, у дослідженнях MONO частка пацієнтів із відповіддю EASI-75 на 12-му тиж була значно вищою в разі прийому аброцитинібу в дозі 100 мг (~40-45%) і аброцитинібу в дозі 200 мг (~61-63%) порівняно з плацебо (~10-12%). У дослідженні COMPARE частка пацієнтів із відповіддю EASI-75 при прийомі аброцитинібу в дозі 100 мг (~59%) і аброцитинібу в дозі 200 мг (~70%) була значно більшою порівняно з плацебо (27%). Подібна ефективність була продемонстрована в дослідженні JADE TEEN серед підлітків у дозуванні 100 і 200 мг у поєднанні з місцевою терапією.

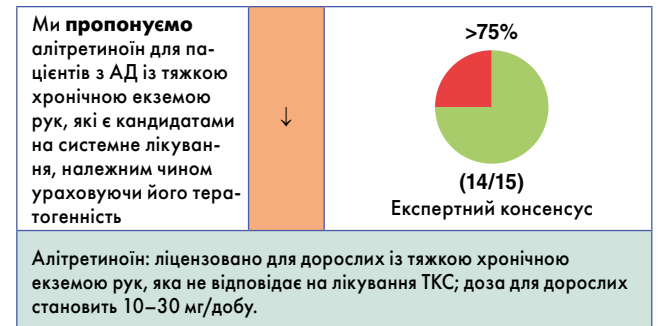
Важливо зазначити, що в дослідженні COMPARE (в якому проводили порівняння з дупілумабом) після 16 тиж лікування спостерігали вищі показники відповіді на терапію аброцитинібом у дозі 200 мг порівняно з дупілумабом (значення  $p$  не розраховували). Ефективність аброцитинібу в дозі 100 мг і дупілумабу була подібною. Результати показують, що аброцитинібу в дозі 200 мг може забезпечити вищу ймовірність відповіді на лікування порівняно з дупілумабом у пацієнтів із тяжким АД.

**Комбінація з іншими методами лікування**

На сьогодні не було опубліковано жодних досліджень, які б оцінювали використання аброцитинібу з іншими системними методами лікування.

**Інші ІАК-інгібітори – барицитиніб та упадацитиніб**

Зазначені представники ІАК-інгібіторів, що не зареєстровані в Україні.

**Інше системне лікування. Алітретиніоїн****Механізм дії та ефективність**

Алітретиніоїн – це ретиноїд, який зв'язує 2 типи рецепторів – ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor, RAR) і ретиноїду X (retinoid X receptor, RXR), таким чином забезпечуючи протизапальну й антипроліферативну дію. Він ліцензований у деяких європейських країнах для лікування хронічної екзemi рук незалежно від її патогенезу.

Існує одне велике багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне випробування за участю 1032 пацієнтів із хронічною екземою рук, приблизно одна третина з яких, імовірно, були пацієнтами з atopічною екземою рук. Поліпшення перебігу екзemi спостерігали в 75% пацієнтів. Групу пацієнтів, які страждають на atopічну екзему рук, окремо не аналізували, а позадолонні симптоми в цьому дослідженні не оцінювали.

У неконтрольованому відкритому дослідженні 6 пацієнтів з АД і вираженим ураженням рук отримували алітретиніоїн протягом 12 тижнів. За даними модифікованої загальної оцінки симптомів ураження рук (modified Total Lesion Symptom Score, mTLSS) і балів SCORAD, як долонне, так і позадолонне ураження в процесі дослідження покращилися.

**Комбінація з іншими методами лікування**

Одночасно з алітретиніоїном можна застосовувати ТКС, ТІК та емоменти.

За матеріалами Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345.

Друкється в скороченому обсязі, повна версія: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.18345>

Підготувала к. мед. н. Світлана Опімак

### Експериментальна генна терапія вірусу простого герпесу досягає значного прогресу за даними лабораторних досліджень

Дослідники з Онкологічного центру Фреда Гатча (м. Сіетл, штат Вашингтон, США) виявили, що експериментальна генна терапія вірусу простого герпесу (ВПГ) видаляє  $\geq 90\%$  інфекції та значно пригнічує кількість вірусу, яка може виділятися від інфікованої людини. «Герпес дуже підступний. Він ховається в нервових клітинах, а потім реактивується та спричиняє пухирцеві висипання на шкірі, – каже Кейт Джером, доктор медичних наук, професор відділу вакцин та інфекційних захворювань центру. – Наша мета – виликувати людей від цієї інфекції, щоб їм не доводилося жити, побоюючися загострень хвороби або передачі її іншій людині». За даними ВООЗ, приблизно 3,7 млрд людей віком до 50 років (67%) мають ВПГ-1, який спричиняє оральний герпес. За оцінками, 491 млн людей віком 15-49 років (13%) в усьому світі мають ВПГ-2, який є причиною генітального герпесу.

Експериментальна генна терапія передбачає введення у кров суміші молекул для редагування генів, які шукають, де в організмі міститься вірус герпесу. Суміш містить модифіковані віруси, які називають векторними і зазвичай використовують у генній терапії, а також ферменти, які працюють як молекулярні ножиці. Коли вектор досягає нервових скупчень, де розміщується вірус герпесу, молекулярні ножиці відрізають його гени, щоб ушкодити їх або повністю видалити вірус. Учені використовують фермент мегануклеазу, який «розрізає» ДНК вірусу герпесу у двох різних місцях. Ці «надрізи» пошкоджують вірус настільки, що він не може самостійно відновитись. Тоді власні захисні системи організму розпізнають ушкоджену ДНК як чужорідну та позбавляються її.

На мишачих моделях інфекції експериментальна терапія ліквідувала 90% ВПГ-1, також відомого як оральний герпес, і 97% ВПГ-2, що спричиняє генітальні ураження. Знадобився майже місяць, аби миші, які отримували лікування, продемонстрували такі результати. Крім того, дослідники виявили, що генна протівірусна терапія значно зменшувала як частоту загострень, так і кількість виділення вірусу. Учені задоволені тим, наскільки добре працює генна терапія на моделях тварин, і планують застосувати її для лікування людей. Науковці також зазначають, що поточне дослідження вивчало ВПГ-1, однак вони працюють над адаптацією технології редагування генів і для ВПГ-2. «Ми співпрацюємо з численними партнерами, коли наближаємося до клінічних випробувань, тому узгоджуємо питання з федеральними регуляторними структурами, аби гарантувати безпеку й ефективність генної терапії», – зауважує Джером.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47940-y>

### Ацетамінофен є перспективним у терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому та ушкодження органів у пацієнтів із сепсисом

Підтримане Національним інститутом охорони здоров'я США клінічне випробування виявило, що внутрішньовенне введення ацетамінофену (парацетамолу) знижує ризик ураження органів або розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, серйозного стану, через який рідина проникає в легені, у пацієнтів із сепсисом. Сепсис – це неконтрольована та екстремальна реакція організму на інфекцію. Хоча випробування не поліпшило рівень смертності в пацієнтів із сепсисом, незалежно від тяжкості, дослідники виявили, що ацетамінофен приніс найбільшу користь пацієнтам зі значним ризиком ушкодження органів. Завдяки терапії ці пацієнти рідше потребували допоміжної вентиляції легень, спостерігали також незначне зниження смертності.

За сепсису еритроцити ушкоджуються і гинуть з аномально високою швидкістю, вивільняючи в кров так званий безклітинний гемоглобін (БКГ). Організм переважанняється і не здатен видалити надлишок гемоглобіну, що може призвести до ушкодження органів. Попередні роботи показали, що ацетамінофен, крім полегшення болю та зниження температури, блокує шкідливий вплив БКГ на легені, які під час сепсису зазнають великого ризику ушкодження. Учені зазначають, що виявлення високих рівнів БКГ як біомаркера, який можна визначити під час першого візиту хворих до лікарні, було б проривом: воно може допомогти швидко визначити, яким пацієнтам із сепсисом може бути корисна терапія ацетамінофеном.

Аби глибше перевірити терапевтичний потенціал ацетамінофену в II фазі клінічного випробування, дослідники залучили 447 дорослих із сепсисом і дисфункцією органів дихання або кровообігу в 40 лікарнях США з жовтня 2021 по квітень 2023 року. Пацієнти були рандомізовані для внутрішньовенного застосування ацетамінофену або плацебо кожні 6 год протягом 5 днів. Науковці спостерігали за хворими впродовж 28 днів. Головним інтересом команди загалом була кількість пацієнтів, які змогли вижити без підтримання функції органів, наприклад штучної вентиляції легень, лікування ниркової недостатності або застосування вазопресорів.

Дослідники виявили, що внутрішньовенне введення ацетамінофену було безпечним для всіх пацієнтів із сепсисом без шкоди для печінки, зниження кров'яного тиску та інших проблем зі здоров'ям. Уважніше досліджуючи хворих із високим рівнем БКГ, учені визначили, що лише 8% пацієнтів у групі ацетамінофену потребували допоміжної вентиляції легень проти 23% пацієнтів групи плацебо. Через 28 днів у групі ацетамінофену померли 12% пацієнтів, у групі плацебо – 21%. «Хоча очікувані ефекти терапії ацетамінофеном не були реалізовані для всіх пацієнтів із сепсисом, дослідження показує, що препарат усе ще є перспективним для тяжкохворих», – зазначив Джеймс Кілі, один з авторів роботи. Науковці планують провести більш масштабне клінічне випробування, імовірно, залучивши пацієнтів переважно з вищим рівнем БКГ.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819082>

### Клінічні дослідження показують, що дупілумаб зменшує тяжкість хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із запаленням 2 типу

Для пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із запаленням типу 2 незабаром може стати доступним новий препарат – дупілумаб. Під час III фази клінічного дослідження засіб продемонстрував швидке та стійке поліпшення стану пацієнтів, повідомляють науковці у *New England Journal of Medicine*. Це моноклональне антитіло є першим біологічним препаратом, який поліпшує клінічні результати при ХОЗЛ. Дані, що підтверджують використання дупілумабу при ХОЗЛ, будуть переглянуті в червні FDA (США).

Через 12 тиж після початку застосування дупілумабу в дорослих із ХОЗЛ спостерігали поліпшення показників захворювання, а саме значно нижчу річну частоту загострень і суттєво кращу функцію легень, ніж у тих, хто отримував плацебо. Ефект зберігався впродовж 52-тижневого випробувального періоду. Із погляду безпеки, кількість побічних ефектів була подібною між групами і відповідала визначеному профілю дупілумабу. Дослідженням спільно керували вчені з Англії (Сурья Бхатт, доктор медичних наук в Університеті Алабами в Бірмінгемі) та Німеччини (Клаус Рабе, доктор медичних наук в LungenClinic Grosshansdorf). В експериментах узяли участь 470 пацієнтів у групі дупілумабу і 465 пацієнтів у групі плацебо (вік учасників становив 40-85 років).

ХОЗЛ проявляється кашлем і утрудненим диханням. Традиційно вважали, що захворювання спричинюється переважно нейтрофільним запаленням. Проте приблизно від 20 до 40% пацієнтів із ХОЗЛ мають запалення 2 типу, яке зазвичай проявляється підвищеним рівнем еозинофілів у крові. Поточне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було необхідне для підтвердження результатів першого дослідження для пацієнтів із ХОЗЛ із кількістю еозинофілів у крові  $\geq 300$  кл./мкл та підвищеним ризиком загострення, незважаючи на те що вони отримували максимальну, потрійну, інгаляційну терапію. Результати дослідження були представлені на міжнародній конференції Американського торакального товариства у травні 2024 року в м. Сан-Дієго (штат Каліфорнія, США) і одночасно опубліковані в журналі *New England Journal of Medicine*.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401304>

### Завдяки вакцинам, воді, санітарії та інфекційному контролю щороку можна запобігти понад 750 тис смертей, асоційованих із резистентністю до антимікробних препаратів

На Всесвітній асамблеї охорони здоров'я автори нової серії робіт медичного журналу *The Lancet* закликали до термінових масштабних дій щодо протимікробної стійкості. Вони стверджують – якщо не надати пріоритет діям проти антимікробної резистентності (АМР) зараз, у майбутньому нас чекає постійне зростання глобальної кількості смертей. Сьогодні статистика така: 4,95 млн смертей на рік від інфекцій, пов'язаних з АМР, серед немовлят, осіб похилого віку, людей із хронічними захворюваннями та пацієнтів, які потребують хірургічних утручань.

Новий аналіз свідчить, що наявні методи профілактики інфекцій можуть щороку запобігти 750 тис смертей, пов'язаних з інфекціями АМР. Аналіз констатує:

- Удосконалення профілактики інфекцій і контролю за ними в закладах охорони здоров'я, у тому числі краща гігієна рук і регулярніше очищення та стерилізація обладнання, може врятувати до 337 тис життів на рік.
- Загальний доступ до безпечної питної води та ефективної санітарії в місцевих громадах щороку міг би запобігти приблизно 247 800 смертей.
- Розширення застосування деяких педіатричних вакцин, зокрема проти пневмококів, які допомагають захистити від пневмонії та менінгіту, і впровадження нових, як-от вакцини проти RSV (респіраторно-синцитіальний вірус) для вагітних жінок, може врятувати 181 500 життів на рік.

Автори пропонують на 2030 рік амбітні, але досяжні глобальні цілі, які, на думку вчених, мають бути ухвалені на зустрічі в рамках універсального доступу до антибіотиків (АБ), цілей «10-20-30 до 2030 року»:

- Зменшення смертності від АМР на 10% завдяки розширенню втручань у сфері охорони здоров'я, передусім для запобігання інфекціям, зменшення як використання АБ, так і резистентності до них.
- Зменшення на 20% невідповідного використання АБ людьми для лікування легких респіраторних інфекцій, які, як правило, не потребують застосування АБ.
- Зниження на 30% неналежного використання АБ у тварин має бути досягнуто шляхом поступових дій у багатьох секторах.

Приклади профілактики:

- відсутність використання важливих, з медичного погляду, протимікробних засобів для стимуляції росту тварин;
- відсутність використання високопріоритетних, критично важливих протимікробних засобів для профілактичного лікування тварин;
- застосування всіх АБ під керівництвом ветеринара.

Джерело: <https://www.thelancet.com/series/antibiotic-resistance>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com  
Спеціалізований  
медичний  
портал





# Тонзиліти і тонзиліти: діагностика і лікування

**Тонзиліт, або запалення мигдаликів, становить приблизно 0,4% амбулаторних відвідувань у США. Зазвичай причиною захворювання є вірусна інфекція [1-3], передача збудника відбувається повітряно-крапельним шляхом від пацієнтів із гострим тонзилітом або, у рідкісних випадках, – через безсимптомних носіїв [3]. Тонзиліти, так звані камені в мигдаликах, можуть бути наслідком рецидивного тонзиліту, хоча точна причина їх появи залишається нез'ясованою.**

**Ключові слова:** тонзиліт, тонзилектомія, тонзиліти, тонзилотомія, антибіотикотерапія, шкала Центора.

## Тонзиліти

Мигдалики розташовані в латеральних відділах ротоглотки між передньою, піднебінно-язиковою, дужкою і задньою, піднебінно-глотковою, дужкою. У 70-95% випадків причиною тонзиліту є вірусна інфекція. Найпоширеніші вірусні збудники – риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і коронавірус. Менш поширеними етіологічними агентами є вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, вірус гепатиту А та краснухи. Бактеріальні інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококом групи А (GABHS, group A beta-hemolytic streptococcus), є причиною тонзиліту в 5-15% дорослих і в 15-30% пацієнтів віком від 5 до 15 років. Вірусна етіологія частіше спостерігається в дітей молодше 5 років, а GABHS рідко вражає дітей молодше 2 років [2].

## Клінічна картина

Гострий тонзиліт – це запальний процес тканин мигдаликів, що може виникати ізольовано або як складова фарингіту [4]. Найпоширенішими симптомами захворювання є лихоманка, ексудат на мигдаликах, біль у горлі та збільшення і болючість передньощийних лімфовузлів [5]. Також виникають одинокі і дисфагія, особливо в разі набряку мигдаликів. При фізикальному огляді мигдалики, як правило, можуть бути збільшеними або еритематозними, що обмежує візуалізацію задньої частини ротоглотки. Тонзиллярний ексудат зазвичай жовтого або білого кольору [2]. Згідно із сучасними даними, наявність петехій на піднебінні асоціюється з фарингітом і тонзилітом, спричиненим GABHS, і може бути більш важливою прогностичною ознакою, ніж наявність тонзиллярного ексудату [7].

Рекомендації щодо менеджменту тонзиліту наведено в таблиці 1.

## Діагностика

Диференціальна діагностика тонзиліту передбачає такі захворювання, як фарингіт, ретрофарингеальний абсцес, епіглотит, паратонзиллярний абсцес та інфекції підщелепного простору (ангіна Людвіга) [2]. Важливо диференціювати фарингіт і тонзиліт, зумовлений GABHS, від інших бактеріальних і вірусних причин захворювання через ризик ускладнень GABHS-інфекції [4]. Фізикального огляду ротоглотки для проведення диференціації недостатньо, тому для діагностики й оцінки лікування інфекції ротоглотки рекомендовано використовувати клінічну шкалу оцінки Центора (табл. 2 [8, 9]).

Клінічна шкала Центора була розроблена в 1981 р. на основі дослідження із залученням 286 дорослих із відділення невідкладної допомоги [8, 10]. Друга клінічна шкала, Мак-Айзека / модифікована шкала Центора (<https://www.mdcalc.com/centorscore-modified-mcisaac-strep-pharyngitis>), була розроблена в 1998 р. на основі дослідження із залученням

621 дитини та дорослого з 49 громад в Онтаріо (Канада) [8]. Ця оцінка враховує вік пацієнта, оскільки GABHS-інфекції поширеніші в пацієнтів молодшого віку. З огляду на незначні розміри вибірки в дослідженні, обидві системи оцінки пройшли широкомасштабну перевірку [8]. Метааналіз, в якому порівнювали дві клінічні шкали в установі первинної медичної допомоги, виявив, що вони подібні за ефективністю [9].

Шкала Центора допомагає виключити стрептококовий фарингіт і має обмежену позитивну прогностичну цінність для визначення наявності GABHS-інфекції [9]. У настанові, опублікованій у 2001 р., Американська колегія терапевтів і Центри з контролю та профілактики захворювань рекомендували не продовжувати діагностику чи лікування при оцінці за шкалою Центора 0 або 1 [11]. Згідно з рекомендаціями, тестування на швидке виявлення антигену проводять у пацієнтів, які мають оцінку 2 бали, призначаючи лікування лише в разі позитивного результату тесту. Якщо оцінка становить 3 або 4 бали, рекомендовано дві можливі стратегії: виконати швидке тестування на виявлення антигену й лікувати лише пацієнтів із позитивними результатами або розпочати емпіричне лікування антибіотиками (АБ) без тестування. У рекомендаціях Американської колегії терапевтів і Центрів із контролю та профілактики захворювань щодо лікування гострих респіраторних інфекцій 2016 року не розглядається тестування пацієнтів з оцінкою за шкалою Центора <3 балів [12].

У настановах IDSA 2012 року лікування АБ рекомендовано лише пацієнтам із позитивним результатом експрес-тесту на виявлення антигену [13]. Це узгоджується з висновками нещодавнього метааналізу про те, що емпіричне призначення антибіотикотерапії пацієнтам з оцінкою за шкалою Центора  $\geq 3$  бали може призводити до зайвого прийому АБ у значній частці випадків [9].

Існує декілька лабораторних тестів, які можна використовувати для діагностики фарингіту і тонзиліту, щоб допомогти диференціювати GABHS-інфекцію від інших причин.

**Експрес-тест для виявлення антигену має три характеристики, що роблять його рекомендованим тестом першої лінії для виявлення GABHS-інфекції: недорогий, легкий у виконанні (спеціальна підготовка не потрібна) і швидкий (результати зазвичай доступні менш ніж за 10 хв) [13, 14]. Для тесту використовують зразки мазків із мигдаликів і задньої частини ротоглотки.**

Є три типи експрес-тестів для визначення антигену: латекс-аглоутинія, імуноферментний аналіз

та імунохроматографічний аналіз [15]. Спочатку були розроблені тести на основі латексної аглоутинії, але сьогодні їх не використовують у клінічній практиці через низьку чутливість і погано визначені кінцеві точки [13, 15].

**Імуноферментні методи є тестами II покоління, саме їх найширше використовують у клінічній практиці. Імунохроматографічні методи – це тести III покоління, вони чутливіші в порівнянні з імуноферментним аналізом, але їх використання обмежене через високу вартість [15].**

Експрес-тести для виявлення антигену є специфічними (від 88% до 100%), однак їхня чутливість за результатами різних досліджень значно варіює (від 61% до 99%), а також є ймовірність отримання хибно-негативних результатів [4, 15].

**Посів із горла вважають золотим стандартом діагностики тонзиліту, спричиненого GABHS [16, 17].** Це дослідження проводять за допомогою взяття мазка із задньої частини ротоглотки і мигдаликів. Далі взятий зразок культивують, зазвичай на чашці Петрі з агаром з 5% овечої крові. Культуральний метод дає можливість ідентифікувати інші патогени та перевірити чутливість до АБ у разі опасіння щодо розвитку резистентності. Недоліками посіву з горла є часовий проміжок до отримання результатів (зазвичай від 24 до 48 год), що може призвести до затримки діагностики та лікування, а також неможливість відрізнити нову активну інфекцію від носійства [16]. Відповідно до найновіших рекомендацій IDSA, резервний посів після негативного результату експрес-тесту на виявлення антигену треба проводити в дітей і підлітків (віком від 5 до 15 років), але він не є обов'язковим для дорослих пацієнтів через нижчу захворюваність на фарингіт, спричинений GABHS, і виключно низький ризик ревматичної лихоманки в цій популяції [13].

Для діагностики GABHS-інфекції також доступні **тести на основі ампліфікації нуклеїнових кислот**. Вони дають змогу виявити послідовності нуклеїнових кислот, специфічні для GABHS. Хоча тести з ампліфікацією нуклеїнових кислот мають вищу чутливість, ніж експрес-тести на виявлення антигену, висока вартість перешкоджає їх широкому використанню замість посіву з горла [16].

Ще одним діагностичним підходом є **визначення титрів антистрептококових антитіл**, які отримують зі зразка периферичної крові. Найчастіше оцінюють титри антистрептолізину О й антидеоксирибонуклеази В (анти-ДНКаз В). Визначення цих титрів є доцільним для діагностики нещодавно перенесеної стрептококової інфекції в пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про постстрептококові ускладнення, такі як ревматична лихоманка або постстрептококовий гломерулонефрит, але ці ускладнення рідко спостерігають у країнах із високим рівнем доходу [17]. Титри антистрептолізину О й анти-ДНКаз В починають зростати не раніше ніж через тиждень після гострої стрептококової інфекції та досягають піку приблизно через 3-6 і 6-8 тиж відповідно. У рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я та IDSA наголошено, що визначення антистрептококових титрів, у тому числі антистрептолізину-О та антитілам до ДНКаз В, не є рекомендованим для первинної діагностики гострого фарингіту [13, 17].

У пацієнтів із тяжкою інфекцією, у тому числі з нестабільними показниками життєдіяльності, вираженою інтоксикацією, утрудненим ковтанням, нездатністю приймати препарати перорально або тризмом, може виникнути необхідність у проведенні візуалізаційних методів дослідження [2]. Комп'ютерна томографія з контрастуванням є найліпшим способом візуалізації для оцінки серйозних ускладнень, таких як абсцеси, епіглотит або синдром Лем'єра (рідкісне ускладнення тонзиліту із септичним тромбоемболітом тонзиллярної та внутрішньої яремної вен).

## Лікування

У більшості випадків гострий тонзиліт минає самостійно і рідко призводить до госпіталізації [18]. Оскільки гострий тонзиліт часто має вірусну етіологію, лікування передусім є підтримувальним і полягає в знеболенні за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, а також у підтриманні оптимального рівня гидратації [19]. Було продемонстровано, що кортикостероїди зменшують біль та прискорюють одужання, тому їх можна розглядати ще одним варіантом терапії. У разі призначення кортикостероїдів рекомендовано застосовувати таку схему: одноразова доза дексаметазону внутрішньом'язово або перорально (10 мг для дорослих; 0,6 мг/кг, максимум 10 мг, у дітей) [20]. Дослідження рослинних лікарських засобів не виявили стійких переваг [21, 22].

Продовження на стор. 26.

Таблиця 1. Основні рекомендації щодо менеджменту тонзиліту для застосування в клінічній практиці

| Клінічна рекомендація   | Рівень доказовості | Коментарі   |
|---|--------------------|---|
| Для початкової оцінки симптомів фарингіту і тонзиліту можна використовувати клінічну шкалу Центора; доцільність тестування на швидке виявлення антигену можна розглядати в пацієнтів з оцінкою $\geq 2$ бали [8-12]   | A                  | Метааналіз і правило узгодженого прийняття клінічних рішень                                   |
| Антибіотики рекомендовані в разі фарингіту, зумовленого GABHS, при цьому препаратом першої лінії є пеніцилін [13, 23-25]  | A                  | Клінічні рекомендації і метааналіз Американського товариства з інфекційних захворювань (IDSA) |
| При рецидивах тонзиліту, як правило, потрібно дотримуватися очікуваної тактики, перш ніж проводити тонзилектомію, за наявності <7 епізодів упродовж минулого року, <5 епізодів на рік протягом останніх 2 років або <3 епізодів на рік протягом останніх 3 років [30, 32] | A                  | Систематичний огляд і настанова з клінічної практики  |

**Примітки.** А – стабільні якісні докази, орієнтовані на пацієнта; В – нестабільні або обмеженої якості докази, орієнтовані на пацієнта; С – консенсус, докази, орієнтовані на захворювання, звичайна практика, висновок експерта або серія випадків. Детальніша інформація про систему оцінки доказів SORT за посиланням: <https://www.aafp.org/afpsort>

Таблиця 2. Клінічна шкала Центора для діагностики і лікування тонзиліту, зумовленого GABHS

| Симптоми   | Бали |
|--|------|
| Ексудат або набряк                                       | 1    |
| Збільшення, чутливість передньощийних лімфатичних вузлів | 1    |
| Відсутність кашлю  | 1    |
| Лихоманка  | 1    |
| Усього _____   |      |

**Примітка.** 1 бал надається за кожен перерахований симптом із загальною оцінкою від 0 до 4. Загальна кількість балів визначає подальше оцінювання або необхідність емпіричного лікування антибіотиками. Шкала Мак-Айзека / модифікована шкала Центора враховує більшу частоту інфікування зараження GABHS в дітей молодше 15 років, додаючи їм 1 бал. При цьому, ураховуючи зниження захворюваності в літніх людей, в осіб віком  $\geq 45$  років 1 бал віднімають (<https://www.mdcalc.com/centorscore-modified-mcisaac-strep-pharyngitis>).

# Тонзиліти і тонзилоліти: діагностика і лікування

Продовження. Початок на стор. 25.

Якщо в пацієнта виявлено позитивні результати тесту на GABHS-інфекцію, рекомендовано призначити антибіотикотерапію, при цьому препаратом першої лінії є пеніцилін [13, 23-25]. У таблиці 3 підсумовано варіанти антибіотикотерапії в дорослих і дітей [13, 23, 24, 26].

▼ **За наявності в анамнезі реакції на пеніциліни для виявлення пацієнтів із низьким ризиком розвитку алергії на ці препарати лікарі можуть використовувати шкалу PEN-FAST (алергія на пеніцилін ≤5 років тому, анафілаксія / ангіоневротичний набряк, тяжка шкірна побічна реакція та лікування, необхідне для епізоду алергії) [27]. У пацієнтів зі встановленою алергією на пеніцилін лікування макролідом або цефалоспорином виявилось так само ефективним, як і пеніциліном (рис.) [13, 28].**

Хоча результати метааналізу свідчать про те, що лікування дітей цефалоспоринами замість пеніциліну призводить до значно вищих показників бактеріологічного і клінічного вилікування, нещодавно опублікований Кокранівський огляд виявив сумнівні докази того, що існують клінічно значущі відмінності між класами антибіотиків у дорослих і дітей [13, 24, 28].

Незважаючи на те що АБ зменшують тривалість симптомів, ефект від їх прийому незначний. Кокранівський огляд показав скорочення тривалості симптомів на 16 год при лікуванні за допомогою АБ [25]. Найбільшою їх перевагою є профілактика гнійних і негнійних ускладнень [29].

Лікування рецидивного тонзиліту (тобто ≥5 епізодів упродовж року) передбачає очікувальну тактику або хірургічне лікування за допомогою тонзилектомії [4]. Американська академія отоларингології – хірургії голови та шиї визначає критерії для прийняття рішень щодо хірургічного лікування, які схвалені Американською академією сімейних лікарів [30, 31].

▼ **Вичікувальна тактика наполегливо рекомендується, якщо було зафіксовано менше 7 епізодів за останній рік, менше 5 епізодів на рік за останні 2 роки або менше 3 епізодів на рік за останні 3 роки. Було продемонстровано, що тонзилектомія забезпечує переважно короткострокові переваги, такі як зменшення кількості пропусків у школі та кількості днів із болем у горлі, причому ці переваги через рік зменшуються [30, 32].**

Таблиця 3. Дози АБ для дорослих і дітей при тонзиліті, спричиненому GABHS

| Антибіотик  | Доза для дорослого  | Доза для дитини   | Тривалість   |
|---|---|---|--|
| <b>Пеніцилін (перша лінія)</b>  |   |   |  |
| Пеніцилін V   | 500 мг 2-3 рази на добу   | • ≤27 кг: 250 мг 2-3 рази на добу<br>• >27 кг: 500 мг 2-3 рази на добу  | 10 днів  |
| Амоксицилін   | 250 мг 4 рази на добу, або 500 мг двічі на добу, або 1000 мг на добу, або 775 мг пролонгованого вивільнення 1 раз на добу | 50 мг/кг 1 раз на добу (максимальна доза 1000 мг)<br>Альтернатива: 25 мг/кг (максимальна доза 500 мг) двічі на добу | 10 днів  |
| Пеніцилін G бензатин (біцилін L-A)  | 1,2 млн Од внутрішньом'язово  | • ≤27 кг: 600 000 Од внутрішньом'язово<br>• >27 кг: 1,2 млн Од внутрішньом'язово                                    | Одна ін'єкція                                      |
| <b>Цефалоспорины (альтернатива при легкій і помірній алергії на пеніцилін)</b>                          |   |   |  |
| Цефалексин  | 500 мг двічі на добу  | 40 мг/кг на добу, розділені на 2 прийоми (максимальна доза 500 мг)  | 10 днів  |
| Цефадроксил   | 1000 мг на добу   | 30 мг/кг 1 раз на добу або розділені на 2 прийоми (максимальна доза 1000 мг)  | 10 днів  |
| Цефуросим   | 250 мг двічі на добу  | 10 мг/кг двічі на добу (максимальна доза 250 мг)  | 10 днів  |
| Цефподоксим   | 100 мг двічі на добу  | 5 мг/кг двічі на добу (максимальна доза 100 мг)   | 5-10 днів  |
| Цефдинір  | 300 мг двічі на добу або 600 мг на добу   | 7 мг/кг двічі на добу або 14 мг/кг 1 раз на добу (максимальна доза 600 мг)  | 5-10 днів для дози 300 мг, 10 днів для дози 600 мг |
| <b>Макроліди (альтернатива при тяжкій алергії на пеніцилін)</b>   |   |   |  |
| Азитроміцин   | 12 мг/кг на добу (максимальна доза 500 мг)  | 12 мг/кг на добу (максимальна доза 500 мг)  | 5 днів   |
| Кларитроміцин   | 250 мг двічі на добу  | 7,5 мг/кг двічі на добу (максимальна доза 250 мг)   | 10 днів  |
| <b>Лінкозамід (альтернативний засіб при тяжкій алергії на пеніцилін і резистентності до макролідів)</b> |   |   |  |
| Кліндаміцин   | 300 мг тричі на добу  | 7 мг/кг тричі на добу (максимальна доза 300 мг)   | 10 днів  |

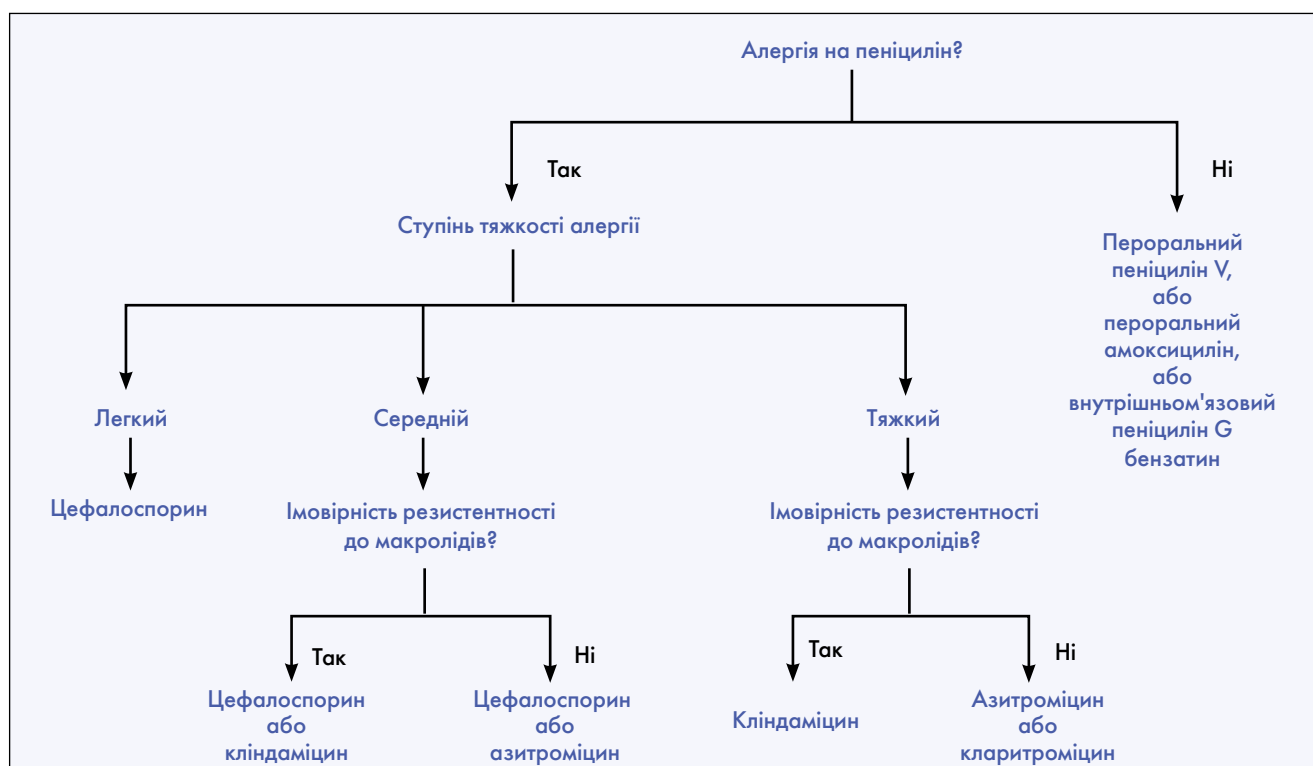


Рис. Вибір антибактеріальної терапії при тонзиліті, спричиненому GABHS

## Ускладнення

Гнійні й негнійні ускладнення тонзиліту в економічно розвинених країнах є нечастими, можуть розвиватися у вигляді абсцесу, гострого гломерулонефриту, ревматичної лихоманки і скарлатини [2].

**Паратонзиллярний абсцес** – це скупчення гною між м'язом-констриктором глотки та капсулою мигдалика [33]. Симптомами цього ускладнення є лихоманка, біль у горлі, дисфагія, тризм і приглушений гугнявий голос [34]. При огляді лікар може спостерігати гіперемованний набряклий мигдалик. Найчастішим ускладненням стрептококового тонзиліту є паратонзиллярний абсцес [33]. Хоча ці два стани клінічно відрізняються, лікування тонзиліту за допомогою АБ зменшує ризик розвитку абсцесу [35]. Лікування паратонзиллярного абсцесу передбачає призначення комбінації кортикостероїдів, АБ і дренирування [34].

**Постстрептококовий гломерулонефрит** є імуніопосередкованим захворюванням, що спричинюється нефритогенними штамми GABHS. Прояви можуть варіювати від безсимптомної мікроскопічної гематурії до нефритичного синдрому з набряком, гіпертензією, гострим ураженням нирок, підвищенням рівнів маркерів запалення та низьким рівнем комплементу. Найчастіше хворіють діти, тоді як літні люди мають гірший прогноз. У більшості пацієнтів симптоми спонтанно зникають із відновленням функції нирок. Хоча АБ не впливають на перебіг захворювання, вони можуть зменшити передачу інфекції [36].

**Ревматична лихоманка** – запальне імунне захворювання, яке виникає після інфікування GABHS. Поширеність тонзиліту в країнах із низьким рівнем доходів становить 5,7 на 1 тис випадків [36]. Захворювання вражає кілька систем органів, але найчастіше зумовлює мігруючий артрит великих суглобів. Приблизно в 50% пацієнтів спостерігають ураження серця, що проявляється патологією клапанів, причому найчастіше уражується саме мітральний клапан [36]. Пацієнтам призначають АБ для ерадикації GABHS і специфічну терапію для ураженої системи органів [37].

**Скарлатина** характеризується дифузними еритематозними висипаннями, що бліднуть, супроводжуються утворенням папул і схожі на шліфувальний папір. Як правило, висипання спочатку з'являються в ділянках згинів кінцівок і поширюються по всьому тілу, зазвичай охоплюючи долоні й підшви, і згодом лущаться. Скарлатина є результатом шкірної реакції уповільненого типу на гнійний екзотоксин, що його виробляє *Streptococcus pyogenes*. Лікування скарлатини таке саме, як стандартне лікування тонзиліту без специфічного лікування власне висипань [38].

## Тонзилоліти

Тонзилоліти, або тонзиллярні камені, являють собою кальцифіковані залишки їжі, клітинний детрит і мікроорганізми у глибоких інвагінаціях на поверхні мигдаликів [39]. Тонзилоліти розміром <5 мм спостерігають часто, а >5 мм – доволі рідко [40]. Точний механізм розвитку тонзилітів вивчений недостатньо, але він може бути пов'язаний із рецидивами тонзиліту [39].

## Клінічні прояви

Тонзилоліти можуть розвиватися безсимптомно, якщо вони невеликі, і можуть мати вигляд мінералізованих білих або жовтих відкладень у глибоких криптах мигдаликів [41]. Симптоми охоплюють рецидивний біль у горлі, неприємний запах із рота, відчуття стороннього тіла в горлі, одиофагія та охриплість голосу [39].

## Діагностика

Тонзилоліти зазвичай діагностують лише під час фізичного огляду. Якщо діагноз сумнівний, особливо якщо камінь не виступає над поверхнею мигдаликів або великий, застосовують комп'ютерну томографію ротоглотки, що дає можливість виявити рентгеноконтрастне кальцифіковане циліндричне або кругле ураження в тонзиллярній тканині або ямці [42]. Панорамні рентгенограми також можна використовувати для виявлення тонзилолітів [43].

## Лікування

Тактика в разі тонзилолітів очікувальна. Галітоз можна усунути за допомогою регулярного чищення зубів і полоскання горла солоною водою. У рідкісних випадках тонзилоліти потребують хірургічного втручання, якщо вони занадто великі, щоб минути самостійно [39, 42, 44].

## Ускладнення

Ускладнення тонзилолітів виникають рідко, вони описані в літературі як повідомлення про окремі випадки. Великі тонзилоліти можуть спричинити стиснення та зміщення прилеглих структур і некроз здавленої тканини [45].

Реферативний огляд статті Kelly Lacy Smith et al. Tonsillitis and Tonsilloliths: Diagnosis and Management, Am Fam Physician. 2023; 107(1):35-41.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/0100/tonsillitis-tonsilloliths.html>



Усі випуски Тематичного номеру  
**«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»**  
Медичної газети «Здоров'я України»  
на порталі





# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал

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

## Ми у соцмережах:



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



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



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

