

III Національний конгрес з імунології, алергології та імуноореабілітації в Україні

17–19 квітня 2018 р. у м. Дніпро в стінах культурно-ділового центру «Менора» відбувся III Національний конгрес з імунології, алергології та імуноореабілітації. Захід проходив під патронатом Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імуноореабілітації (УТІАІ) на чолі з президентом УТІАІ – д-ром мед. наук, професором кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією, проректором з наукової роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Ігорем Кайдашевим**.



Ігор Кайдашев

Товариство УТІАІ з 2000 р. є колективним членом Європейської академії алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI). Співорганізаторами заходу виступили д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» **Тетяна Перцева** та д-р мед. наук, професор кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», заслужений



Тетяна Перцева

лікар України **Євгенія Дитятковська**.

У роботі конгресу взяли участь провідні фахівці галузі з усієї України. Завдяки чинному президенту EAACI **Ioana Agache** (Румунія) конгрес відбувся за участю та за підтримки спікерів EAACI: **Prof. Dr. Ralph Mösges** (Німеччина), **Dr. Enrico Hefler** (Італія), **Dr. Emilio**



Євгенія Дитятковська

Álvarez Cuesta (Іспанія), а також представників компанії **Ms. Covadonga de Miguel** (Іспанія), **Dr. Michael Ernd** (Німеччина).

17 квітня відбулось урочисте відкриття Конгресу, оскільки захід був присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області. Було згадано засновників Дніпровської школи алергологів, відтворена історія регіонального розвитку галузі.



Сергій Риженко

Далі в рамках Конгресу відбулося нагородження всіх алергологів Дніпра та Дніпропетровської області. Наприкінці учасників заходу у відеоповідомленні привітав головний лікар Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова **Сергій Риженко** та мер міста **Борис Філатов**.



Борис Філатов

Безпосередньо наукова програма Конгресу розпочалася 18 квітня з однієї з найцікавіших секцій, на котрій було розглянуто питання сучасних досягнень у галузі імунології та алергології. Спікери EAACI в рамках даної секції представили свої оригінальні доповіді, зокрема **Ральф Мосгес (Dr. Ralph Mösges)** – професор Інституту медичної статистики, інформатики та епідеміології (Кельн, Німеччина), який виступив з трьома доповідями. На початку своєї першої доповіді, яка була присвячена новітнім даним щодо сучасних трендів в питаннях алергічного риніту (АР) згідно з оновленими рекомендаціями Міжнародного погоджувального документу «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)



Ральф Мосгес



Урочисте відкриття Конгресу

Guidelines – 2016 Revision), спікер привітав учасників конференції від імені ЕААСІ, яка натеper налічує понад 10 тис. осіб зі 121 країни світу, розповів про роль організації у освітніх програмах і розробках сучасних клінічних рекомендацій щодо низки алергологічних захворювань.

Торкаючись безпосередньо проблем, висвітлених у презентації, доповідач акцентував на особливій важливості контролю як самого АР, так і ефективності його лікування, оскільки, незважаючи на вже існуючі методи і засоби лікування, хронічні алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів на сьогодні контролювані недостатньо. У рамках покращання контролю над захворюванням важлива тісна співпраця пацієнта з лікарем, на допомогу їм можуть прийти сучасні зручні гаджети, які допомагають як визначити ступінь контролю АР, так і покращити комплаєнс пацієнта. Такою унікальною розробкою на сьогодні є електронний додаток, по суті – щоденник для пацієнта з доступом до лікаря – MACVIA-ARIA, в основі якого лежить оцінка низки параметрів стану пацієнта з АР за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). ВАШ – це шкала реакцій на суб'єктивні характеристики, вона використовується при різноманітних захворюваннях і є простою та зручною для пацієнта. Додаток MACVIA-ARIA доступний для операційних систем iOS та Android і набирає популярності серед пацієнтів та фахівців у цілому світі.

Згідно з останньою редакцією ARIA 2016, в лікування АР можуть бути рекомендовані наступні групи препаратів:

- інтраназальні кортикостероїди (ІНКС);
- антигістамінні препарати (АГП) – пероральні, назальні та для очей;
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР);
- а також деконгістанти (назальні, пероральні), іпратропіум, пероральні КС.

Рекомендації щодо фармакотерапії згідно з ARIA 2016 виглядають наступним чином:

- **сезонний алергічний риніт (САР):**
 - рекомендується комбінація ІНКС і перорального АГП або монотерапія ІНКС (1А);
 - комбінація ІНКС та інтраназального АГП (ІНАГП) або монотерапія ІНКС, але комбінація краще, ніж монотерапія ІНКС щодо настання ефекту; так, саме комбінація може бути обрана для пацієнта в приблизно перші 2 тиж лікування, оскільки ефект настає швидше, ніж при монотерапії ІНКС (2А);

- комбінація ІНКС с ІНАГП краща, ніж монотерапія ІНАГП (3А);
- може бути рекомендований АЛТР або пероральний АГП (4А);
- монотерапія ІНКС краща, ніж монотерапія ІНАГП (5А);
- можливе застосування ІН- чи перорального АГП (6А);
- **цїлорічний алергічний риніт (ЦАР):**
 - монотерапія ІНКС краще, ніж комбінація ІНКС з пероральним АГП (1В);
 - можлива комбінація ІНКС з ІНАГП чи монотерапія ІНКС (2В);
 - застосування перорального АГП краще, ніж АЛТР (4В);
 - застосування ІНКС краще, ніж ІНАГП (5В);
 - можливе застосування ІН- або пероральних АГП (6В).

Окремо було розглянуто ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), яка є вельми перспективною щодо ефективності лікування АР, профілактики його прогресування та можливої коморбідності з астмою.

Наприкінці презентації, знов акцентувавши на проблемі контролю АР та комплаєнтності пацієнтів і вважав впливу щодо їх покращання, спікер констатував, що все ж таки у більшості пацієнтів АР є погано контрольованим, комбіноване лікування знижує комплаєнс, альтернативою може бути підвищення доз контролюючих медикаментів та/або застосування фіксованих комбінацій, які себе добре зарекомендували.

Друга доповідь професора *Ральфа Мосгеса* була присвячена *огляду нового H₁-блокатора гістамінових рецепторів – біластину як інноваційного підходу до лікування алергічних захворювань*. Глобальний тягар алергії для населення було оцінено 32 країнами. Так, було виявлено, що на алергічні захворювання страждає 1,3 млрд осіб. Поширеність даної патології становить 22%, тоді як кількість кваліфікованих, навчених алергологів – 15 500 осіб. Найбільша кількість алергологів припадає на Німеччину – 1:16 000, найменша – на Малайзію – 1:25 млн населення.

За даними М. Wickman et al. (2003), в Європі один з чотирьох дітей страждає на алергічне захворювання. Результати першого епідеміологічного австрійського звіту щодо захворюваності на алергологічну патологію (2007) продемонстрували, що кумулятивна поширеність алергії серед населення Відня становить 27,6% для чоловіків та 32,2% для жінок, за рік до проведеного дослідження ця цифра становила 19,6 та 22,4% відповідно. Однак сенсibiliзація до хоча б одного інгаляційного алергену, верифікована за допомогою прик-тесту, була виявлена у 50,8% (!) загальної популяції населення.

Рівень сенсibiliзації населення з 1970 р. подвоївся. Так, в новому дослідженні йдеться, що більше половини населення всієї Америки мають сенсibiliзацію до одного чи більше алергенів, ці дані подвоїлися за останні 30 років. Дослідники Національного інституту здоров'я виявили, що 54% населення мають позитивні тести принаймні на 1 з 10 алергенів. Найбільший рівень сенсibiliзації було виявлено на кліщів домашнього пилу – 27,5% (в Сингапурі – до 80%), найнижчий – на горіхи – 8,6%. У дітей найпершим симптомом атопії, алергічної патології може бути атопічний дерматит, який, як відомо, у період пубертату може зникнути, але якщо в дитини розвинувся АР, він залишається з пацієнтом на все життя.

АР – одне з найпоширеніших алергічних захворювань, яке чинить значний вплив на якість життя як у дорослих, так і дітей. Дослідження щодо тягаря АР серед дитячої категорії пацієнтів проводила Американська академія алергії, астми та імунології (The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; AAAAI). Було продемонстровано такий вплив АР на якість життя пацієнтів: 32% респондентів зазнавали труднощів під час занять спортом і фізичних вправ, 31% – у заходах на свіжому повітрі, 29% – під час ігор з друзями, 27% – не могли тримати домашнього улюбленця, 26% – зазнавали труднощів у навчанні, 23% – у сімейних побутових справах, 17% – у рамках шкільної активності, 12% – навіть вдома. Також пацієнти відмічали сонливість – 40%, труднощі під час засинання – 32%, пробудження посеред ночі – 26%, нестачу сну вночі – 29%.

У дорослих також ретельно вивчали вплив АР на якість життя. Так, у 2013 р. були опубліковані дані загально-національного популяційного дослідження в Тайвані щодо АР і його впливу на еректильну дисфункцію (V.Y.F. Su et al.), яке тривало майже 6 років, за участі 128 тис. чоловіків з АР (64 059 – дослідна група, 64 059 – контрольна) віком від 18 до 55 років. Результати дослідження продемонстрували, що в чоловіків, які страждали на АР, ризик розвитку еректильної дисфункції був вищий, ніж у контрольній групі, і корелював з тяжкістю АР. Також наприкінці дослідження виявилось, що в дослідній групі 1 621 пацієнт помер (у контрольній ця цифра становила 548 осіб), тобто смертність збільшилась на 197%. Коли почали з'ясувати, яка ж була причина смерті, виявилось, що одна з них – це суїцид. У 2008 р. T.T. Postolache et al. вивчали, чи насправді АР є фактором ризику суїциду. Виявилось, що частота таких симптомів, як депресія, тривожність, порушення сну (фактори ризику суїциду), частіше спостерігалась у пацієнтів з АР, ніж у загальній популяції.

Таким чином, попередні дані продемонстрували, що пацієнти з алергією в анамнезі можуть мати підвищений ризик суїциду, на що клініцистам слід звертати особливу увагу. Було також виявлено, що весняний пік суїцидів співпадав з сезонним загостренням алергії. В рамках дослідження вивчали Th2-експресію цитокінів в орбіто-фронтальній зоні кори головного мозку у жертв суїциду, для того щоб відповісти на питання: чи можуть медіатори алергічного запалення в носовій порожнині бути причиною Th2-експресії цитокінів в головному мозку, тим самим впливаючи на поведінку людини? Розглядали також можливий медикаментозний вплив як потенційний чинник суїциду. Отже, можна впевнено стверджувати, що через значний негативний вплив на якість життя, повсякденну активність АР не є тривіальним захворюванням, тому питання ефективної терапії даної патології є надактуальним.

В арсеналі засобів лікування АР ми маємо: АГП, топічні КС, АЛТР, деконгестанти, АСІТ, а також анти-IgE-препарати, але одним з головних препаратів вибору при АР звичайно є пероральні АГП. Метою лікування АР є контроль над захворюванням. Оцінити якість контролю може допомогти, наприклад, вже згадуваний електронний додаток MACVIA-ARIA, який допомагає контролювати щоденний стан пацієнта.

Минулого літа в Німеччині було проведено дослідження за участю 5 тис. пацієнтів з АР – відстежували щоденні показники стану пацієнтів і кількість препаратів, яка їм була необхідна, щоб контролювати свій стан. Виявилось дивним, що, коли пацієнтам дозволили приймати більше ніж одну таблетку АГП, можна було спостерігати кращий контроль над захворюванням, навіть коли це стосувалось такого симптому, як закладеність/блокада носу, ефективність від 2–3 таблеток АГП була краща, ніж від застосування 1 таблетки АГП+ІНКС. Такий режим лікування виявився ефективнішим і щодо прихильності до терапії – пацієнтам зручніше було приймати таблетки, ніж таблетки і назальний спрей.

Терапія будь-якого захворювання повинна бути максимально простою для пацієнта. Саме тим препаратом, який дає змогу максимально спростити терапію, зокрема АР, і є біластин. Цей препарат позиціонують як останню інноваційну розробку серед АГП, що дає змогу контролювати алергічне захворювання. Виникає питання: біластин є новим препаратом чи просто кращим? Доклінічні дослідження біластину *in vitro* демонструють високу селективність щодо H_1 -рецепторів АГП, високу антигістамінну активність, відсутність афінитету до інших гістамінових рецепторів та їх субтипів, протизапальні властивості. Доклінічні дослідження *in vivo* показали, що біластин забезпечує інгібування ефекту вивільнення гістаміну, є високоактивним щодо H_1 -рецепторів, чинить протиалергічний ефект, знижуючи алергічну відповідь на різноманітні чинники/алергени.

В рамках досліджень вивчали режим дозування біластину та його оптимальну дозу для застосування. Виявилось, що така доза становить 20 мг. У порівняльних клінічних випробуваннях лікування САР із застосуванням цетиризину та біластину біластин в дозі 20 мг демонструє ефективність цетиризину в дозі 10 мг, але найкращий профіль безпеки (відсутність слабкості, сонливості, головного болю, які часто спостерігають при застосуванні цетиризину), продемонстрував саме біластин. До того ж дані щодо клінічної ефективності також були кращими в біластину.

У дослідженні під керівництвом F. Horak вивчали порівняльну ефективність цетиризину в дозі 10 мг, фексофенадину – 120 мг і біластину – 20 мг. Пацієнтів з САР поміщали в спеціальну камеру (камеру Хорака), в умовах якої вони зазнавали впливу високих концентрацій алергенів, спричиняючи таким чином загострення симптомів. Провокацію проводили протягом 2 днів: в 1-й день вона тривала 6 год, в 2-й – 4 год, і вже через



Вікторія Кліменко, Олена Охотнікова, Олена Шарикадзе

2 год рівень загострення становив 8–9 балів з можливих 12, у зв'язку з чим пацієнти приймали АГП.

Згідно з отриманими даними, всі АГП однаково добре спрацювали впродовж перших 4 год. На другому етапі випробування пацієнтів повернули до тієї самої камери через 24 год, видавши по таблетці плацебо. Було виявлено, що в пацієнтів, які на першому етапі отримували фексофенадин, при повторній провокації симптоми розвинулись знов, а в пацієнтів, які раніше приймали цетиризин і біластин, зберігалась антигістамінна ефективність навіть після 24 год.

В Японії провели порівняльне дослідження клінічної ефективності фексофенадину 60 мг і біластину 20 мг – 2 рази на день в умовах камери Хорака. В результаті біластин продемонстрував значно більшу ефективність – ефект препарату настав раніше і тривав довше, ніж у фексофенадину.

Біластин проявив ефективність не лише в лікуванні АР, але й при алергічних захворюваннях шкіри. Так, сучасні стандарти лікування одного з найчастіших алергічних захворювань шкіри – кропив'янки – добре відомі з консенсусу (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO): препаратом вибору є неседативні АГП, за умови їх неефективності у стандартних дозах рекомендовано збільшувати дозу до 4 разів, за неефективності – омалізумаб, циклоспорин. Багато досліджень показали, що саме збільшення стандартної дози одного АГП більш ефективно, ніж комбінація декількох різних АГП. При перевірці концепції збільшення дози (Sanchez-Borges et al., 2014) було виявлено, що при подвоєнні стандартної дози дезлоратадину (10 мг) ефективність збільшується на 20%, при 4-разовому збільшенні дози (20 мг) – майже на 30%; для левоцетиризину: при подвоєнні (10 мг) – на 25%, при 4-разовому збільшенні (20 мг) – менше 25%; для біластину: подвоєння дози (40 мг) дає змогу збільшити ефективність на 50%, 4-разове підвищення (80 мг) – на 60%.

Наскільки ж безпечним є таке підвищення дози біластину? У зв'язку з цим було проведено масштабне довготривале дослідження безпеки та ефективності терапії біластином протягом року в пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'яркою або свербіжем, асоційованим із захворюваннями шкіри (A. Yagami et al., 2017). Результати щодо безпеки в пацієнтів з кропив'яркою були порівнянні з плацебо, навіть при підвищенні дози. Ще одним важливим фактором безпеки застосування біластину є той факт, що він не метаболізується в печінці і виводиться з організму за допомогою фекальної (73%) і ренальної екскреції (33%; в незміненому вигляді).

Ретельно вивчали також седативний ефект біластину. По-перше, треба наголосити, що в пацієнтів з АР часто спостерігають втомлюваність, сонливість, зниження продуктивності через саме захворювання, про це свідчать і проведені дослідження (J. Sraeth et al., 1996). В Англії навіть було проведено дослідження серед підлітків віком 15–17 років, які страждають на АР, під час проведення національних іспитів: перший етап – взимку, другий – влітку. Результати продемонстрували, що симптоми АР, а також застосування лікарських засобів для його лікування (в Англії досить частим є призначення АГП I покоління при АР) асоційовані зі значним ризиком неочікувано невдалих результатів іспитів (ймовірність невдачі більше 40%; S. Walker et al., 2007).

Психометричні тести, які вивчали вплив застосування різноманітних доз біластину (20, 40, 80 мг) на психомоторні

функції, проводили у здорових осіб після одноразового прийому та застосування препарату впродовж 7 днів у порівнянні із застосуванням гідроксизину 25 мг і плацебо. Біластин, навіть у подвоєних дозах, не впливав на психомоторні функції (S. Garsia Gea et al., 2007). Було також доведено, що застосування біластину не впливає на психомоторні функції та здатність керувати засобами в автомобілістів і пілотів (E.F.P.M. Vuurman et al., 2014). Препарат не взаємодіє з алкоголем і психотропними засобами, зокрема з анксиолітиками (лоразепам). Біластин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що було доведено низкою досліджень з вивчення ступеня окупації H₁-гістамінових рецепторів у головному мозку.

Таким чином, **інноваційний АГП – біластин:**

- демонструє ефективність, яка в лікуванні АР є порівнянною з такою дезлоратадину та цетиризину;
- біластин у дозі 20 і навіть 40 мг при застосуванні протягом 8 днів не демонструє ані об'єктивних, ані суб'єктивних ознак впливу на ЦНС і не впливає на здатність керування транспортним засобом. Біластин має кращий профіль безпеки щодо ЦНС у порівнянні з цетиризином. Препарат зберігає свою ефективність навіть при підвищенні дози в 4 рази. Майже вперше біластин відповідає усім вимогам до оптимальних АГП згідно з такими EAACI щодо ефективності, безпеки (не чинить впливу на ЦНС, серцево-судинну систему, не взаємодіє з іншими препаратами, можливе тривале використання).

Третя доповідь **Ральфа Мосгеса** була присвячена **імунотерапії алергії**. Європейське медичне агентство сформулювало 4 основні положення щодо проведення АСІТ:

- АСІТ є ефективною в лікуванні симптомів алергії: проведені клінічні дослідження продемонстрували ефективність АСІТ у першій же сезон пилкування після початку терапії, якщо це САР, та впродовж перших місяців після початку терапії при персистуючому АР;
- стійкий клінічний ефект: значний клінічний ефект зберігається впродовж 2–3 років після проведення терапії;
- довготривала ефективність і хворобомодифікувальний ефект АСІТ: значний стійкий клінічний ефект терапії, який зберігається після років лікування. Дослідженнями доведено, що оптимальний строк проведення АСІТ – не менше 3 років. Хворобомодифікувальний ефект дає змогу зупинити прогресування алергічного процесу і знизити ризик розвитку астми в пацієнтів з АР на 50%;
- зцілення від алергії: відсутність симптомів алергії протягом років після лікування.

Ефективність АСІТ при АР у порівнянні з симптоматичною терапією медикаментозними засобами в деяких плацебо-контрольованих дослідженнях становила 37% (сублінгвальним методом) та 30% (традиційна АСІТ), тоді як ефективність топічних КС, АГП та АЛТР становила 16–20%, 7–10% та 5% відповідно (S. Durham, 2006).

Дослідження довели, що в пацієнтів, у яких АСІТ була успішною, але з роками ефект слабшав, проведення бустерної ревакцинації напередодні сезонного загострення продемонструвало високу ефективність щодо наступних довгострокових ефектів лікування.

Спікер також наголосив, що, незважаючи на клінічну і економічну ефективність АСІТ, досить актуальною є проблема недостатньої прихильності пацієнтів до лікування цим методом з різних причин.

Підбиваючи підсумки: більше 50% дітей в Європі сенситивізовані; АСІТ є першою лінією терапії алергічних

захворювань; компласен є вирішальним фактором успіху АСІТ; бустерна ревакцинація алергенами є ефективною при поверненні симптомів алергії; кон'юнктивальний провокаційний тест (КПТ) є біомаркером, предиктором успіху АСІТ, його проводять до та після лікування із застосуванням концентрації 4 різних алергенів (100, 1,000, 10,000, 100,000 Од/мл), оцінюють результати тесту за 5-бальною шкалою. Проведення КПТ перед початком АСІТ допомагає передбачити її ефективність. У пацієнтів з високими показниками КПТ перед початком терапії (3–4 бали) АСІТ буде більш ефективною у порівнянні з пацієнтами з низькими балами КПТ.



Енріко Хефлер

Енріко Хефлер (Dr. Enrico Hefler), MD, PhD, алерголог, клінічний імунолог, Humanitas University (Мілан, Італія), зазначив, що вперше приїздить до України, привітав учасників Конгресу і висловив вдячність за можливість презентувати нові дані та клінічні рекомендації щодо хронічної кропив'янки (ХК) й практичні коментарі до них.

Спочатку спікер зупинився на визначенні кропив'янки та її класифікації, а саме: кропив'янка характеризується розвитком пухирів, ангіоневротичного набряку (АНН) або одночасно й того й іншого. Як і раніше, розрізняють гостру та хронічну кропив'янку, медіаною є тривалість симптомів, і вона лишилася незмінною – 6 тиж. ХК поділяють на індуковану (ІндК; її провокують фізичні чи нефізичні чинники – холодова, відстрочена внаслідок тиску, холінергічна, сонячна, дермографічна, вібраційна, аквагенна, теплова) та хронічну спонтанну кропив'янку (ХСК), вона може розвиватися як внаслідок якихось відомих причин (автоімунітет, інфекції тощо), так і без них – ідіопатична.

ХСК становить принаймні 2/3 від усіх випадків ХК і вдвічі частіше уражує жінок; співвідношення жінки : чоловіки – 2:1. Одна третина випадків ХК припадає на хронічну індуковану кропив'янку (ХІндК). Ізольована ХСК зустрічається у 55% випадків, ХСК з ІндК – у 45%, з них від тиску – у 19% випадків, дермографічна – 12%, холінергічна – 5%, від тиску+дермографізм – 6%, холінергічна+від тиску – 2%, холінергічна+дермографізм – 1%.

Діагностувати ХСК у пацієнта допоможуть відповіді на 3 наступні запитання: 1) наявність будь-якого автоімунного захворювання/чинника розвитку уртикарії та свербіж – НІ → 2) середня тривалість уртикаріїв > 24 год → 3) симптоми індуцибельні? – НІ → ХСК. Прогноз для пацієнтів, яким вперше діагностовано ХСК, як правило, наступний: 50% пацієнтів страждатимуть на симптоми захворювання протягом 6 міс; у 30% – симптоми спостерігатимуться і через 3 роки; у 10% – через 5 років; 8% пацієнтів страждатимуть і через 25 років.

Щодо гострої кропив'янки – вона може розвиватися внаслідок харчової гіперчутливості, застосування лікарських засобів (наприклад, НПЗП) тощо. Зазвичай гостра кропив'янка не потребує детального обстеження та є самообмежувальною патологією.

Найбільш поширеною все-таки є ХСК, а фактори, які її спричиняють, можна розділити на 3 великі категорії:

1) автоімунні – 45%: автоантитіла проти рецепторів IgE (IgG anti-IgE receptor autoantibodies) – 35–40%; автоантитіла проти IgE (IgG anti-IgE autoantibodies) – 5–10%; автоантитіла, включно IgE-anti-ТРО, – до 33%. В рамках всіх зазначених категорій чинників відбувається активація опасистих клітин, вивільнення гістаміну та інших прозапальних медіаторів і розвивається відома клінічна симптоматика;

2) ідіопатичні – 55%: це можуть бути ще невідомі автоантитіла чи сироваткові фактори;

3) алергічні.

Щодо рутинних діагностичних тестів при ХСК: рекомендований розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ та/або СРП. Більш розширена діагностична програма (елімінаційна дієта, виключення інфекційних причин, дослідження функціональних автоантитіл, рівнів гормонів щитоподібної залози, виключення алергічного чинника – шкірні проби, дослідження рівня триптази, тест з автологічною сироваткою, біопсія шкіри та ін.) рекомендована на основі даних анамнезу пацієнта. Якщо згідно з даними ретельно зібраного анамнезу немає тих чи інших показань для проведення більш поглибленого дослідження, його проводити не слід, оскільки проведення великої кількості тестів (які зазвичай не демонструють патологічних змін) зрештою не вирішує проблеми пацієнта – симптоми кропив'янки зберігаються (див. рисунок, який продемонстрував спікер, щодо відсутності кореляції даних досліджень з клінічною картиною при ХК).

Очевидно, що за таких обставин ХК чинить значний негативний вплив на якість життя пацієнта: страждає повсякденна активність (фізична активність, сон, концентрація, можливість виконувати повсякденні побутові обов'язки, страх перед прийомом їжі), соціальне життя та функції (вплив на відносини з партнером та на сексуальне життя), дозволя (обмеження у виборі одягу, неможливість займатися хобі, уникнення перебування на сонці), психічний стан (підвищена втомлюваність, постійний стрес, перебільшування, тривога), самовідчуття (відчуття самотності, тривоги щодо майбутнього, страждання через зовнішній вигляд), а також обмеження, асоційовані з лікуванням ХК (вплив на повсякденну активність, економічний тягар, дискомфорт).

За таких обставин виникає необхідність оцінки якості життя пацієнтів з ХК. Одним з таких інструментів є шкала активності кропив'янки (Urticaria Activity Score; USA), зокрема USA7, яка є простою уніфікованою шкалою і запропонована в останніх рекомендаціях з менеджменту ХК. Вона дає змогу оцінити перебіг захворювання



Чудові новини! Ваші результати досліджень в повному порядку! Все добре, ви візирець здоров'я!

впродовж 24 год на добу за 7 послідовних днів на основі таких основних проявів ХК, як інтенсивність свербіж (від 0 до 3) та кількість шкірних елементів кропив'янки (від 0 до > 50). Завдяки USA7, її інформативності та простоті у застосуванні пацієнтом можливий кращий контроль за перебігом та ефективністю лікування ХСК.

Після встановлення діагнозу ХСК, можливих чинників, ступеня тяжкості та впливу захворювання на якість життя необхідно визначитись з лікувальними заходами. Сучасна доказова база щодо алгоритму медикаментозного лікування ХСК виглядає наступним чином: починають терапію з сучасного АГП II покоління в терапевтичній дозі, за умови неадекватного контролю і збереження симптомів дозу АГП II можуть збільшувати до 4 разів з інтервалами 2–4 тиж або раніше, якщо зазначена терапія залишається неефективною. Якщо підвищення дози АГП II навіть у 4 рази виявляється неефективним, а є пацієнти, які не відповідають на терапію зазначеними препаратами, наступним, 3-м кроком є застосування омалізумабу. На жаль, при припиненні лікування анти-IgE-препаратом симптоми можуть швидко повернутися, тому питання в тому, як довго слід застосовувати даний препарат.

Омалізумаб вже давно застосовується при лікуванні ХК, першим запропонував його використання при автоімунній ХК Marcus Maurer. Препарат продемонстрував свою ефективність. Надалі ефективність омалізумабу при ХСК було вивчено в низці клінічних випробувань, вона становила: в дослідженні X-CUISITE, 2011 – 70%; MYSTIQUE, 2011; ASTERIA I, 2014 – 50%; ASTERIA II, 2013 – 50%; GLACIAL, 2013 – 34%. Щоб отримати результат від застосування препарату, необхідно від 4 до 8 тиж.

У новій публікації Marcus Maurer зі співавт. (2018), яка опублікована в журналі The Journal of allergy and clinical immunology, йдеться про IL-24 як загальний та специфічний автоантиген IgE при ХСК. В публікації представлені дані про те, що були виявлені IgE проти більше ніж 9 000 протеїнів у сироватці пацієнтів з ХСК порівняно зі здоровими особами; ідентифіковано понад 200 автоалергенів лише в пацієнтів з ХСК, 31 з яких виявлявся у більше ніж 70% пацієнтів; *in vitro* було продемонстровано IL-24-індуковане вивільнення гістаміну з людських опасистих клітин, сенсibilізованих за допомогою очищених IgE, отриманих від пацієнтів з ХСК; клінічно рівень IgE-анти-IL-24 був асоційований з більшою активністю ХСК та зменшенням кількості базофілів у крові.

Резюмуючи свою доповідь, спікер акцентував, що кропив'янка є доволі частою патологією, а її хронічна форма чинить значний негативний вплив на якість життя хворих; клінічний підхід щодо діагностичних заходів зводиться до дуже обмеженої кількості тестів, оскільки дана патологія зазвичай є ідіопатичною; лікування ХСК охоплює неседативні АГП II покоління; випадки тяжкої ХСК можуть бути успішно ліковані омалізумабом.

Оскільки проблема лікування ХК є вкрай актуальною як серед українських фахівців, так і в світі в цілому, доповідь Енріко Хефлера викликала жваву дискусію аудиторії зі спікером щодо автоімунних чинників розвитку захворювання, а також можливостей лікування ХСК системними ГКС, які, як відомо, не продемонстрували високої ефективності в лікуванні даної патології, окрім того факту, що швидко та недовготривало купірують гострі прояви, але таким чином маскують симптоми ХСК, не вирішуючи проблеми. Системні ГКС можуть використовуватися коротким курсом при розвитку набряку Квінке.



Президія

Другу доповідь **Енріко Хефлера** було присвячено такому рідкісному захворюванню, як **мастоцитоз, і розвитку анафілаксії при даній патології**, а також методам діагностики та менеджменту пацієнтів даної категорії.

– Мастоцитоз – хронічне захворювання, яке характеризується патологічною проліферацією опасистих клітин в різних органах.

Оновлена класифікація мастоцитозу, згідно з ВООЗ, 2016, виглядає наступним чином:

- Шкірний мастоцитоз (ШМ):
 - макулопапулярний ШМ – пігментна кропив'янка;
 - дифузний ШМ;
 - мастоцитома шкіри (шкірна мастоцитома).
- Системний мастоцитоз (СМ):
 - індолентний (уповільнений) СМ;
 - тліючий СМ;
 - СМ, асоційований з гематологічним захворюванням;
 - агресивний СМ;
 - опасистоклітинний лейкоз.
- Опасистоклітинна саркома.

ШМ – найбільш поширена форма мастоцитозу в дитей, лише невелика кількість у дорослому віці розвиває СМ. Характерними для ШМ клінічними формами є пігментна кропив'янка, яка рецидивує і супроводжується інтенсивним свербіжем. Типовою патогномічною ознакою захворювання є симптом Дар'є (навіть незначне механічне подразнення плями спричинює появу пухирів і посилення свербіж). Дифузний ШМ (генералізована еритродермія), більш тяжка форма захворювання, характеризується дифузним ураженням шкіри, вона набуває жовтуватого кольору, щільної консистенції, поверхня нагадує апельсинову кірку. Ще одна тяжка форма ШМ – бульозний ШМ – зустрічається рідко. Ізольована шкірна мастоцитома – поодинокі, добре відокремлені шкірні елементи коричневатого кольору з тенденцією до трансформування в пухир (переважно після розчухування – симптом Дар'є). Телеангіоектатична форма ШМ зустрічається у дорослих, є доволі складною для діагностики – зазвичай характеризується відсутністю симптомів, тому її важко асоціювати з мастоцитозом.

Системні прояви мастоцитозу можна підрозділити на такі, що розвиваються внаслідок впливу медіаторів опасистих клітин, а також внаслідок інфільтрації опасистими клітинами, вони, в свою чергу, підрозділяються на В-та С-симптоми.

До симптомів, які виникають внаслідок впливу медіаторів опасистих клітин, – В-симптомів (без органної дисфункції) – відносять: підвищення кількості опасистих клітин (> 30%) у кістковому мозку, високі рівні триптази

у крові (> 200 нг/мл), гепатоспленомегалію, лімфаденопатію, дифузний остеопороз. До симптомів, які виникають внаслідок інфільтрації опасистими клітинами, – С-симптомів (з органічними дисфункціями) – відносять: цитопенію (анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію), патологічну функцію печінки (печінкову недостатність, зниження білкового синтезу, порушення згортання крові, асцит тощо), гіперспленізм, тяжкий остеопороз з остеолізісом і спонтанними переломами.

Медіатори опасистих клітин здатні спричинювати такі системні симптоми, як повторювані синкопи, гіпотензивний шок, діарея з абдомінальним больовим синдромом, пептична вразка, тяжкі осалгії внаслідок остеопорозу, інтенсивний головний біль. Також внаслідок дегрануляції опасистих клітин у пацієнтів з мастоцитозом спостерігається високий ризик розвитку анафілактичного шоку, він може розвиватися як серед пацієнтів зі шкірною формою, так і з системною, але частіше – при останній. Частота розвитку анафілактичного шоку при СМ становить від 22 до 49%, шкірній формі – 6–9% (що тяжчий перебіг шкірного синдрому, то частіше розвивається анафілактичний шок), тоді як у загальній популяції анафілактичний шок зустрічається у 1,6%.

Мастоцитоз – клональний розлад, який уражує опасисті клітини. Було описано низку мутацій як чинників розвитку захворювання, найбільш поширеною (80%) є с-kit D816V, яка зустрічається при всіх варіантах СМ і в деяких випадках – ПМ.

Загальні механізми, які спричиняють розвиток анафілаксії, можна умовно підрозділити на наступні групи (Simons FER et al., 2011):

- імунологічні – радіоконтрастні речовини, НПЗП, декстрани, біологічні агенти – у тому числі моноклональні антитіла;
- неімунні механічні (пряма активація опасистих клітин – фізичні фактори, фізичні вправи, холод, спека, сонячне опромінення);
- етанол, медикаменти (у тому числі опіоїди); ідіопатична анафілаксія (без очевидного тригера): раніше не ідентифікований алерген (?), мастоцитоз, клональні розлади опасистих клітин!

За даними T. Gulen et al. (2014), у 36 пацієнтів з СМ та анафілаксією причиною її розвитку були: отрута перетинчастокрилих – 53%, ідіопатична анафілаксія – 39%, ліки – 5%, їжа – 3%.

Мастоцитоз входить до найголовніших факторів ризику тяжкої анафілаксії поруч з такими факторами, як неконтрольована астма або нерегулярне її лікування; обтяжуючими факторами є такі, як фізична активність, застосування НПЗП; прийом β-блокаторів, іАПФ – оскільки вони можуть впливати на ефективність протианафілактичного лікування, та ін. Тому є дуже важливим чітко розуміти тактику лікування таких пацієнтів. *Європейські фахівці, які займаються проблемами мастоцитозу, рекомендують до застосування, у разі виникнення у таких пацієнтів анафілактичного шоку, ін'єкційний адреналін (у тому числі EpiPen). За думкою Juan Carlos Carde et al. (2015) автоінжектори з епінефрином слід призначати всім пацієнтам з діагностованим мастоцитозом, хоча думки фахівців розходяться щодо того чи слід призначати автоінжектори з епінефрином всім пацієнтам с мастоцитозом чи тільки тим, у яких в анамнезі була анафілаксія, але слід пам'ятати, що розвиток анафілаксії у пацієнтів з мастоцитозом становить приблизно 30%. Необхідно*

також пам'ятати, який процент хворих з мастоцитозом зазнає ризику розвитку тяжкої анафілаксії на отруту перетинчастокрилих, у зв'язку з цим рекомендовано проведення АСІТ отрутою перетинчастокрилих, під час проведення якої побічні ефекти у пацієнтів з мастоцитозом можуть спостерігатись частіше, ніж у загальній популяції, але така АСІТ може врятувати життя даної категорії хворих.

У дослідженнях вивчали також ефективність анти-IgE-терапії при мастоцитозі, було виявлено, що таке лікування здатне зменшувати симптоми захворювання, однак вивчати ефективність цієї групи препаратів при мастоцитозі ще продовжують.

Таким чином, мастоцитоз є важливим фактором ризику анафілаксії, ідіопатична анафілаксія є типовою для мастоцитозу; анафілаксія при мастоцитозі має типові симптоми (більш характерні тяжкі системні прояви); взагалі анафілаксія при мастоцитозі є більш тяжкою; частою причиною анафілаксії при мастоцитозі є отрута перетинчастокрилих; терапевтичні стратегії охоплюють АСІТ отрутою перетинчастокрилих, адреналін та омалізумаб.



Ковадонга де Мігель

Продовжила секцію, присвячену питанням сучасних досягнень в галузі імунології та алергології, *Ковадонга де Мігель* (Іспанія) – бренд-менеджер компанії Diater, одного з лідерів виробництва стандартизованих алергенів у Європі. Спікер акцентувала, якою глобальною є проблема сенсibilізації до побутових алергенів та кліщів домашнього пилу, зокрема серед населення Європи, а також розповіла про *етапи виготовлення алергенних екстрактів – від вихідного матеріалу до екстракту* – на основі копіткої роботи, починаючи з вивчення спектру сенсibilізації, аналізу отриманих даних, технології отримання матеріалу та стандартизації, а також створення оптимального складу, концентрації алергенів для виготовлення відповідних екстрактів.

Майкл Ернд (Вольфратсгаузен, Німеччина) – керуючий директор компанії ALLERGIKA, яка спеціалізується на виробництві продукції для лікування та профілактики алергії та шкірних хвороб. У своїй презентації доповідач розповів про *нові аспекти і можливості терапії пацієнтів з дефектом шкірного бар'єру*.

– Пошкоджений шкірний бар'єр характеризується грубою, подразненою, запальною, потрісканою шкірою, дефіцитом епідермальних ліпідів, а також дефіцитом філагрину. Індикатором пошкодження шкірного бар'єру є трансепідермальна втрата вологи (ТЕВВ). Через такий пошкоджений бар'єр алергенам простіше проникнути



Майкл Ернд

в шкіру. Основними тригерними факторами atopічного дерматиту (АД) є: в першу чергу – харчові алергени, аероалергени-подразники, мікроби, психологічні фактори та ін. Ключовими аспектами лікування порушеного шкірного бар'єра є відновлення шкіри за допомогою емоментів та запобігання контакту з алергенами і подразнюючими речовинами. Міжнародне керівництво з догляду за atopічною та сухою шкірою Європейської асоціації дерматовенерологів (EADV) рекомендує емоменти (як базову терапію) та запобігання контакту з алергенами й подразниками.

Позитивна роль емоментів при порушенні шкірного бар'єра ретельно вивчалась в клінічних дослідженнях, і дані засоби повинні бути рекомендовані всім пацієнтам із зазначеною проблемою, оскільки в лікуванні 84% випадків АД легкого ступеня в загальній популяції населення може бути достатньо лише застосування емоментів (Emerson et al., 1998). Є доведеним, що, якщо діти з груп високого ризику щодо розвитку АД лікуються емоентами, вірогідність прояву АД може бути знижена на 50% (Simpson et al., 2014). Спікер особливо акцентував, що ніколи не слід призначати терапію топічними стероїдами без базового емоменту та засобів для очищення шкіри (рекомендація EADV).

Різний стан шкіри потребує емоментів різного складу. Так, під час загострення оптимальним є застосування емоментів типу «олія в воді» (загострення АД, подразнення шкіри, хронічний свербіж тощо). При підгострій, хронічній фазі АД й інших шкірних хворобах з проявами сухості шкіри оптимальною є формула «вода в олії», тому що саме таке співвідношення субстанцій здатне ефективно знижувати рівень ТЕВВ (особливо при ксерозі, псоріазі, себостазі). Оскільки шкіра різних ділянок тіла має свої анатомічні та функціональні особливості, то і засоби для догляду та лікування можуть бути різними в залежності від тої чи тої зони. Так, в даний момент існує лінійка препаратів компанії, яка призначена для застосування на шкірі в різних анатомічних зонах в залежності від існуючої проблеми (шкіра голови, обличчя, окремо – періоральної зони, навіть повік, тулуба, долонь і підшов, аногенітальної зони), а також засоби для купірування свербіжу, навіть при кропив'янці, і засоби для очищення шкіри.

Спікер також зупинився на актуальності кліщової сенсibilізації і сучасних можливостях запобігання контакту з даною групою алергенів. Відомо, що в ліжку може знаходитись до 10 млн кліщів, 70% всіх кліщів домашнього пилу живуть у спальні, 30% – поза її межами. Також на сьогодні існують засоби, які здатні зменшувати популяцію кліщів як за межами вашої спальні, так і всередині, їх застосування є як клінічно, так і економічно вигідним – фармакологічні витрати і такі, що направлені на запобігання загостренню і розвитку клінічної симптоматики, можуть значно відрізнятися на користь останніх.

Професор *Emilio Álvarez Cuesta (Dr. Emilio Álvarez Cuesta)* є завідувачем відділу алергії Університетської клінічної лікарні Ramón & Cajal (Мадрид, Іспанія), а також керівником програми «Десенситизація та імунотерапія». Як і попередній доповідач, доктор Куеста зазначив, що присутній в Україні вперше і вкрай задоволений візитом, і представив фундаментальну доповідь щодо *імунотерапії полімеризованими алергенами*.

На початку доповіді спікер акцентував на актуальності алергологічної патології як у світі, так в Європі зокрема. За даними R.C. Bergmann et al., 25% населення страждають на алергію. За даними «Білої книги з алергії» (European Allergy White Paper; (1999), загальні витрати на лікування алергічних захворювань становлять близько 29 млрд євро.

В рамках доповіді Еміліо Альварес Куеста умовно сформулював декілька питань, які було розглянуто під час його виступу, *перше було присвячено алерген-специфічній імунотерапії (АСІТ) та її перспективам*.

АСІТ є єдиним методом лікування, який може впливати на природний перебіг алергічного захворювання, запобігати розвитку астми у пацієнтів з АР, є ефективним і безпечним методом лікування даної патології, здатен значно покращувати якість життя хворих з алергією, а також характеризується значною економічною ефективністю у порівнянні з суто симптоматичною терапією. Майбутнє АСІТ можна розділити на декілька напрямів: ін'єкційні методи – стандартизовані екстракти (+ омалізумаб), агоністи TLR-9 (з/без алергенів), модифіковані екстракти (фізична, хімічна модифікація – алергоїди; молекулярна модифікація – рекомбінантні Wild type, рекомбінантні гіпоалергенні, пептиди).

Друге питання – що таке алергоїди? Алергоїди (полімеризовані алергени) – це протеїни або група протеїнів, які були модифіковані для використання в протоколах десенсibilізації. Розробка алергоїдів проводилася за допомогою методу полімеризації натуральних алергенів із застосуванням глутаральдегіду, який полімеризує протеїни, формуючи конгломерати з високою молекулярною масою.

Алергоїди відрізняються від алергенів за наступними критеріями:

1) алергенність (IgE-зв'язувальна здатність): натуральні алергени – IgE зв'язується з конфірмаційними епітопами алергенів, що може підвищувати ризик розвитку IgE-асоційованого небажаного побічного ефекту під час проведення АСІТ; в алергоїдах конфірмаційні епітопи головним чином зруйновані, що сприяє зниженню можливості зв'язування з IgE, а отже, зменшенню побічних ефектів при проведенні АСІТ;

2) презентація алергену: натуральні алергени – за умови застосування маленьких доз алергену антиген-презентація відбувається через В-лімфоцити – індукція Th2-подібного цитокінового паттерну; великі дози алергену – антиген-презентація відбувається через дендритні клітини та макрофаги – індукція Th0/Th1-подібного цитокінового паттерну; алергоїди: антигенна презентація відбувається через дендритні клітини та макрофаги – індукція Th0/Th1-подібного цитокінового паттерну;

3) імуногенність (Т-клітинна активація): як натуральні алергени і алергоїди, послідовні епітопи індують Т-клітинну активацію.

Третє питання – клінічна ефективність та безпека АСІТ із застосуванням алергоїдів. Головні переваги застосування алергоїдів у складі терапевтичних вакцин при АСІТ



Еміліо Альварес Куеста

заключаються в тому, що алергоїди зменшують алергенність і зберігають імуногенність, сприяють високому рівню безпеки лікувальних вакцин з коротшими терапевтичними схемами, дають змогу оперувати більшими дозами алергенів, зменшують протеолітичну активність, що дає змогу міксувати алергени, які не мають перехресної реактивності (кліщі й трави), при проведенні АСИТ у пацієнтів з полісенсibiliзацією. Щодо безпеки застосування алергоїдів, вона вивчається досить тривалий час і була описана в низці публікацій.

Так, W.J. Metzger et al. (1976) в публікації продемонстрували, що застосування полімеризованого антигену амброзії дає змогу провести імунізацію у пацієнтів з atopією у значно коротший строк і зі значно меншими побічними ефектами. У власних дослідженнях за участю 53 пацієнтів із САР доктор Еміліо Альварес Куеста та співавт. (2005) показали, що проведення АСИТ з модифікованими алергенними екстрактами має хорошу переносимість та додаткову ефективність у пацієнтів, що страждають на АР з пилюковою сенсibiliзацією, демонструючи позитивний вплив на якість життя згідно з даними відповідних опитувальників. В рамках проспективного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження Jose-Carlos Garsia-Robaina et al. (2006) за участю 62 пацієнтів було також продемонстровано ефективність лікування АСИТ із застосуванням модифікованих екстрактів *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae* у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) і ринокон'юнктивітом, спричиненими сенсibiliзацією до зазначених кліщів.

В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні L. Klimes et al. (2014) вивчали ефективність та безпеку застосування полімеризованих екстрактів пилюк трав у високих дозах в рамках кластерного протоколу АСИТ. Лікувальна вакцина включала в себе мікст-алергени з 6 трав та жита: медова трава шерстиста (*Holcus latanus*), грястиця збірна (*Dactylis glomerata*), пажитниця багаторічна (*Lolium perenne*), тимофіївка лучна (*Phleum pratense*), тонконіг лучний (*Poa pratensis*), костриця очеретяна (*Festuca elatior*) та жито посівне (*Secale cereale*). Проводили АСИТ за кластерною схемою протягом тижня у підвищених дозах алергенів (лікування протягом року з жовтня 2008 р. по жовтень 2009 р.). Під час проведення дослідження жодної тяжкої системної реакції зафіксовано не було. Результати дослідження продемонстрували, що такий метод АСИТ є ефективним та безпечним.

На прикладі Іспанії спікер продемонстрував, як зростає застосування полімеризованих алергенів у протоколах проведення АСИТ: у 2009 р. частота застосування таких алергенів становила 24%, у 2015 — вже 45%. Наприкінці доповіді було розглянуто **питання щодо МАХ-концепції та безпеки її застосування.**

МАХ-концепція — це імуноterapia мікстом різноманітних алергенів, кожен з яких у оптимальній дозі (до 3 алергенів у міксті, кожний алерген у максимальній концентрації (10, 000 УТ/ml, замість 3,333 УТ/ml), уникати розведення стандартного складу). Змішування алергенів є зручним і виправданим, оскільки: полісенсibiliзація серед пацієнтів є дуже поширеною — більшість пацієнтів сенсibiliзовані до 2 і більше алергенів; докази свідчать, що полісенсibiliзація до різноманітних алергічно не споріднених алергенів є більш поширеною, ніж моносенсibiliзація; в Іспанії в клінічній практиці більшість пацієнтів полісенсibiliзовані і отримують імуноterapia 1, 2 і більше алергенами. Змішувати можна ті алергени, які не мають

крос-реактивності (трави, змішані з екстрактами полімеризованих кліщів у максимальних концентраціях, підтримують їх імуногенність; міксти полімеризованих екстрактів трав і кліщів у максимальних концентраціях більш стабільні); алергени з крос-реактивністю збільшують загальний потенціал вакцини.

Так, M. Guzman-Fulgencio et al. (2017) в роботі, присвяченій вивченню безпеки імуноtherapiї глутаральдегід-модифікованими алергенними екстрактами у дітей та дорослих, продемонстрували, що АСИТ алергоїдами є безпечною навіть у високих дозах і мікстах. Ніякої різниці в ефективності та безпеці у дитячої та дорослої категорії пацієнтів в ході дослідження виявлено не було. Отже, застосування алергоїдів при АСИТ забезпечує збереження імуногенності при зменшенні алергенності та дає можливість підвищувати дозу алергену, вводити максимальну дозу за короткий проміжок часу, а також змішувати алергени в максимальних дозах без розведення. Все зазначене сприяє отриманню клінічної ефективності за короткий час, має хороший профіль безпеки, оптимізує ресурси лікування алергічного захворювання.

Доповідь Еміліо Альвареса Куеста викликала значний резонанс, велику кількість запитань та дискусій у аудиторії.

В рамках секції, присвяченій проблемам патогенетичного обґрунтування успішності терапії БА, було представлено доповіді провідних вітчизняних фахівців галузі. Головною темою секції була проблема недостатнього контролю БА та можливі шляхи його подолання.



Тетяна Перцева

Розпочала друге пленарне засідання професор Тетяна Перцева з доповіддю про **персоніфіковану терапію (БА).**

— Вже давно є відомим той факт, що основний патогенетичний механізм, який лежить в основі БА, — це запалення, яке є ключовою ланкою захворювання. Саме тому протизапальна терапія є базисною у лікуванні БА. У 2017 р. в журналі The

Lancet було опубліковано статтю, присвячену переосмисленню захворювань дихальних шляхів, а саме визначення астми як гетерогенного захворювання, виділення окремих причин і ознак, які піддаються лікуванню, доведена необхідність персоналізації терапії. Це важливий факт, оскільки у різних пацієнтів механізми та перебіг захворювання відрізняються і можуть формувати різні ендотипи, а значить, потребувати різної тактики лікування.

Згідно з концепцією ендотипів, клінічно розрізняють наступні типи.

Th2-асоційована БА: алергічний ендотип — характеризується раннім початком, симптоми пов'язані з впливом алергенів, наявні інші алергічні захворювання, має місце високий рівень загального IgE, добре піддається лікуванню ІКС.

Тяжка астма: алергічний ендотип — характеризується звичайним раннім початком, має зв'язок з впливом алергенів, наявні інші алергічні захворювання, високий рівень загального IgE, добре піддається лікуванню ІКС та моноклональними антитілами до IgE (омалізумаб).

Th2-асоційована БА: еозинофільний ендотип – характеризується пізнім початком, вираженими симптомами і частими загостреннями, еозинофілією в крові та мокротинні, немає супутніх алергічних захворювань, наявні назальні поліпи/порушення смаку, хороша відповідь на системні КС, моноклональні антитіла до IL-15 (меполізумаб, реслі-зумаб, бенралізумаб – антагоніст рецепторів IL-15), моноклональні антитіла до IL-13 (тралокіумаб, лебрикізумаб), моноклональні антитіла до рецепторів IL-4, -13 (дупілу-маб), моноклональні антитіла до тимічного стромального лімфопоетину (тезепелумаб).

Th2-асоційована астма фізичного зусилля: зумовлена фізичним навантаженням, має, як правило, легкий перебіг, асоційована з високим ступенем активації опасистих клітин, добре відповідає на терапію ІКС, АЛТР (монтелу-каст, зафірлукаст).

Майбутнім у лікуванні Th2-асоційованої БА є антагоністи простагландину D2 та хемоатрактант-гомологічних молекул, що експресують на Th2.

Не-Th2-асоційована БА: ендотип з ожирінням – страждають жінки, пізній початок, мінімальні алергічні прояви, легкий перебіг, відносно погано реагують на терапію ІКС, специфічні біомаркери невідомі.

Не-Th2-асоційована астма: ендотип з нейтрофілією – характеризується наявністю нейтрофілів в мокротинні > 61%, часто асоційована з тютюнопалінням, відносно погано реагує на терапію ІКС, можлива терапія – ІКС+β₂-агоніст тривалої дії (БАТД)+антихолінергічні препарати тривалої дії (АХТД), макроліди, бронхіальна термопластика, моноклональні антитіла до тимічного стромального лімфопоетину (тезепелумаб). Анти-IL-17 та анти-TNF – неефективні.

Не-Th2-асоційована астма: раусі-гранулоцитарний ендотип – характеризується < 3% еозинофілів і < 65% нейтрофілів в мокротинні, персистуючими симптомами, стабільним паттерном, навіть у період загострення (контрольоване запалення), таргетною терапією є максимальна бронходилатація (ІКС+БАТД+АХТД), бронхіальна термопластика. Перспективним напрямом у лікуванні не-Th2-асоційованої астми є ДНК-ензими (впливають на внутрішньоклітинні регулятори, до яких «не дістають» моноклональні антитіла).

Проблеми недостатнього контролю БА та їх можливі причини у своїх доповідях розкрили професори Євгенія Дитятковська та Інна Гогунська.



Євгенія Дитятковська

Так, **Євгенія Дитятковська** наголосила, що, хоча смертність від БА в світі різко зменшилась, результати міжнародних досліджень демонструють неадекватний контроль БА більше ніж у 50% пацієнтів. Прийнято вважати, що причиною поганого контролю захворювання є недотримання рекомендацій лікаря, але самі пацієнти доволі часто застосовують препарати

тільки тоді, коли виникають симптоми, і уникають застосування, коли симптомів немає. Актуальні також ситуації з недостатнім контролем БА, коли в залежності від тяжкості захворювання (зазвичай при погіршенні перебігу)

збільшується обсяг контролюючих препаратів і пацієнтам важко «перевчитися» та звикнути до нового режиму застосування контролюючої терапії.

Ще однією причиною недостатнього контролю з боку пацієнтів може бути усталений стереотип щодо того, що «лікують», і основними є лише ті препарати, які купірують симптоми, а саме β-агоністи. В результаті пацієнти застосовують менше 50%, а зазвичай 30% від рекомендованих доз підтримуючих препаратів. Часто пацієнти просто не розуміють, навіщо приймати ІКС, якщо їм завжди допомагав бронхолітик, і не розуміють, наскільки небезпечним є надмірне його застосування. Так, за даними Patel et al. (2013), часте застосування β₂-агоністів є фактором ризику розвитку загострень, а занадто часте їх застосування (> 200 доз на місяць) – фактором ризику астма-залежної смерті (Haselkom, 2009). Існує також розбіжність між розумінням поняття «контроль над астмою» і тяжкості симптомів з боку пацієнта та лікаря: пацієнт, застосовуючи 6–8 інгаляцій β₂-агоніста короткої дії (БАКД), може вважати, що контролює свою астму.

В дослідженні REALISE (n=8000) 45,1% (n=3611) пацієнтів мали неконтрольовану астму за критеріями GINA, з них 83,7% (n=3023) вважали своє захворювання контрольованим, а 69,8% (n=3023) – несерйозним. Дане дослідження продемонструвало різницю у сприйнятті контролю БА пацієнтами та клінічними проявами БА в реальній клінічній практиці.

Одним з можливих пояснень такого стану речей може бути різниця в термінології і розумінні терміну «контроль» у пацієнтів і лікарів. Так, у 2/3 лікарів думка співпадала з такою у пацієнтів у визначенні «добре контрольована астма»: 60% вважали, що це коли симптоми БА не існують або мінімальні, а для 47,7% – це астма, яка чинить мінімальний вплив на повсякденне життя пацієнта. Пацієнти сприймали поняття «добре контрольованої астми» як власну здатність керувати загостреннями з медичною допомогою або застосуванням ліків. Всього 10% погоджувалися з точкою зору лікарів, що контроль – це коли «симптоми астми не існують або мінімальні». Така розбіжність у розумінні може бути фактором надмірної залежності від короткодіючих бронхолітиків і недостатнього застосування ІКС.



Інна Гогунська

Продовжуючи тему недостатнього контролю БА, **Інна Гогунська, д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної алергології, зам. директора Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів**, наголосила, що поганий контроль БА спостерігається при будь-якому ступені тяжкості захворювання, і це є проблемою не лише в нашій

країні, а й у світі в цілому. За результатами дослідження MAGIC, у пацієнтів з підтвердженим діагнозом БА (n = 1288) частота неконтрольованої астми збільшувалася зі зростанням ступенів терапії згідно з GINA 2–5, при цьому поганий контроль БА був навіть на першій сходитці терапії згідно з GINA.

Сприйняття контролю БА пацієнтами часто не відповідає дійсності. Так, згідно з дослідженням INSPIRE (n = 3415), 51% мали неконтрольовану БА за даними ACQ (n = 1732) і 55% цих пацієнтів оцінювали свій контроль БА як відносно хороший. Таким чином, дослідження INSPIRE продемонструвало низький рівень контролю БА, однак більшість пацієнтів з неконтрольованою БА не усвідомлювали рівень свого контролю. Крім того, 74% пацієнтів застосовували більше 1 інгаляції БАКД щодня протягом попередніх 7 днів.

У Британії Королівський коледж лікарів у звіті NRAD провів аналіз зареєстрованих смертей внаслідок БА (2014). Згідно з отриманими результатами, 39% пацієнтів, що застосовували препарати для купірування симптомів, на момент смерті отримували більше 12 інгаляторів БАКД протягом року, а 4% пацієнтів було призначено більше 50 (!) інгаляторів БАКД, що є доказом надлишкового призначення препаратів, що купірують симптоми.

За даними того самого звіту, доказом недостатньо частого призначення підтримуючої терапії є наступні факти: відповідно до рекомендацій, більшості пацієнтів зазвичай потрібно щонайменше 12 інгаляторів ІКС на рік, 38% пацієнтів, що застосовували підтримуючу інгаляційну терапію, отримали менше 4 інгаляторів протягом року до смерті, а 80% пацієнтів отримали менше 12 інгаляторів підтримуючої терапії. У зв'язку з цим спікер акцентувала увагу на тому, що віднині, згідно зі всіма діючими рекомендаціями, в тому числі GINA 2018, необхідно починати терапію ІКС якомога раніше після встановлення діагнозу, а також застосовувати фіксовані комбінації ІКС та бронхолітиків.



Микола Островський

Ще один погляд на проблему недостатнього контролю БА представив **Микола Островський** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фізйотрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету. Причини відсутності контролю за симптомами астми можна поділити на екзогенні (зовнішні): неадекватна базисна терапія, перманентний вплив тригерів, низька прихильність до лікування; та ендогенні (внутрішні): зниження чутливості до КС та власне КС-резистентність. Грунтовно розглянувши механізми розвитку БА та всіх складових патогенезу, спікер зауважив, що призначення іншого препарату контролера БА має переваги перед нарощенням дози ІКС чи переходу на системні КС.

Катерина Гашинова, д-р мед. наук, завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Дніпровської медичної академії, в рамках своєї презентації провела ґрунтовний огляд доставкових пристроїв, а також приділила увагу правильній техніці інгаляції у пацієнтів з БА та їх впливу на контроль захворювання.

Так, 70–80% пацієнтів неправильно застосовують свій інгалятор, 25% – ніколи не навчилися правильній техніці інгаляції, а більшість – має схильність забувати, як правильно застосовувати свій інгаляційний пристрій. Тому в GINA 2018 навчання і контролю техніки інгаляції приділяють багато уваги і рекомендують перевіряти її при призначенні інгалятора вперше, при оцінці контролю над БА та перш ніж перейти на вищу ступінь терапії. Існує навіть стратегія правильної техніки інгаляції – Стратегія 4С: 1. Choose (оберіть інгалятор); 2. Check (перевірте техніку); 3. Correct (виправте пацієнта); 4. Confirm (підтвердіть).



Катерина Гашинова



Валентина Чоп'як

та лікування автоімунних захворювань сполучної тканини.

Спікер представила власний *досвід персоніфікованих підходів до діагностики та лікування системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) та алергічних хвороб із застосуванням біомаркерів* – апоптозу та мікро-РНК, цитометричної та молекулярної діagnostики з ціллю раннього виявлення, профілактики ускладнень та впливу на якість життя пацієнтів. У ході низки представлених оригінальних досліджень було доведено, що імунологічні та молекулярно-генетичні персоніфіковані підходи в діагностиці та лікуванні хворих на СЗСТ та алергічні захворювання є важливими та перспективними в клінічній практиці; вторинний некроз лейкоцитів може бути раннім тестом оцінки ефективності та тривалості біологічної терапії; впровадження в практику показників апоптозу лейкоцитів хворих дає змогу імплементувати персоніфіковані підходи в імуноревматології та алергології.

Друга доповідь **Валентини Чоп'як** з колективом авторів: керівником центру дитячої імунології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, д-ром мед. наук **Ларисою Костюченко** та д-ром мед. наук, доцентом кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького **Христиною Ліщук-Якимович** була

В рамках секції «Інновації в сучасному веденні хворих з порушенням імунної системи» завідувачем кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, д-ром мед. наук, професором **Валентиною Чоп'як** було представлено 2 доповіді, одну з яких присвячено новим підходам до діагностики

присвячена *клінічній програмі щодо загальноваріабельного імунодефіциту (ЗВІД) дітей та дорослих.*

– ЗВІД – це генетично гетерогенна група дефектів імунної системи, що характеризується гіпогаммаглобулінемією з дефіцитом щонайменше 2 класів імуноглобулінів (переважно IgG та IgA і/або IgM) при нормальній або зниженій кількості В-лімфоцитів, підвищеним ризиком розвитку хвороб інфекційного генезу, а в деяких хворих – з формуванням аутоімунних та гранулематозних ускладнень. Частота ЗВІД становить 4:100 000 для чоловіків і 15:1000 000 для жінок, за даними ВООЗ. За даними зазначеної статистики, в Україні має бути приблизно 2 тис. таких хворих, але на 2018 р. діагностовано 73 пацієнти зі ЗВІД.

Клінічними критеріями ЗВІД є: дебют імунодефіциту у вигляді рецидивних інфекцій в дорослому віці, рідко – в дитячому; розвиток рецидивних бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік); рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивний синусит 1–2 рази на рік, хронічний синусит, гайморит, фронтит, резистентні до антибактеріальної терапії тривалістю більше 1 міс; рецидивний отит 2–3 рази на рік, резистентний до терапії тривалістю більше 1 міс; сепсис, остеомієліт; рецидивні і персистуючі вірусні (гепатовірусні, герпесвірусні – 68%), грибкові (кандидоз – 25%) та паразитарні (лямбліоз – 12%) інфекції; аутоімунні хвороби в 50% хворих (аутоімунна гемолітична анемія, системні васкуліти, аутоімунна тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, аутоімунний гепатит тощо).

Лабораторні критерії діагностики охоплюють: значне зниження відносно вікової норми 2 з 3 основних ізотопів загальних сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA); сумарну кількість IgG+IgM+IgA < 4 мг/л; недостатню відповідь на вакцинальні білкові (дифтерійний та правцевий анатоксин) та полісахаридні (*Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*) антигени; нормальну або знижену кількість В-лімфоцитів; можливі аномалії кількості та функції Т-лімфоцитів: зниження кількості CD4-лімфоцитів, зниження проліферативної відповіді на один або більше мітогенів.

Основними методами лікування ЗВІД є постійна пожиттєва замісна терапія довірними імуноглобулінами кожні 3–4 тиж, у випадку розвитку тяжких інвазивних бактеріальних інфекцій показане введення додаткової дози доверного імуноглобуліну.



Учасники 3-го дня Конгресу



Нагородження за постерні доповіді

Альтернативним методом лікування є імуноглобулін нормальний людський для підшкірного введення – щомісячно або 1 раз на 2 тиж. Існують також додаткові методи лікування ЗВІД: підтримувальна антибактеріальна терапія за наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоекстатична хвороба) – безперервні курси антибіотиків широкого спектра дії: напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорино I і II покоління, макроліди, а також сульфамідаміди (щоденно, постійно). Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому. Таким чином, необхідність раннього виявлення ЗВІД на рівні первинної ланки, введення скринінгового визначення імуноглобулінів основних класів у пацієнтів, що часто хворіють, на рівні вторинної ланки – застосування імуноглобулінотерапії як доказового (А) і безпечного (В) методу лікування.

Паралельно в рамках Конгресу проходило декілька секцій: «*Алергологічні захворювання та порушення імунітету у дітей*» за участю таких фахівців, як провідний науковий співробітник наукової групи з проблем алергії та імунореабілітації відділення захворювань органів дихання у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ», д-р мед. наук **Тетяна Уманець**, зав. кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, д-р мед. наук, професор **Світлана Недельська**, зав. кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д-р мед. наук, професор **Олена Охотнікова**, зав. кафедри пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, д-р мед. наук **Вікторія Кліменко**, зав. кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, д-р мед. наук, професор **Леся Беш** та ін.

В рамках секції були розглянуті такі проблемні питання, як поєднання БА з АР у дітей, нові підходи до лікування БА у дітей у рамках реформування системи охорони здоров'я України, пилково-харчовий синдром у дітей, роль провокаційних проб в діагностиці харчової гіперчутливості у дітей, вікові особливості діагностики харчової алергії у дітей, диференційовані підходи до діагностики харчової непереносимості у дітей, БА на етапі встановлення діагнозу та багато інших актуальних тем.

Проблеми, що було висвітлено, і формат секції «*Імунологія репродукції*» є вкрай затребувані серед

фахівців, що займаються даним напрямом медицини. В роботі секції взяли участь такі провідні фахівці, як завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпропетровської державної медичної академії, д-р мед. наук, професор **Юліанна Дубоссарська**, заступник директора Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України з наукової роботи, д-р мед. наук, професор **Василь Подольський** та ін.

Проблемні питання, що їх було розглянуто в рамках секції: особливості стану імунітету у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу, акушерський антифосфоліпідний синдром, хронічний сальпінгіт, оофорит, профілактика резус-конфлікту та гемолітичної хвороби новонароджених, підходи до лікування доброякісних захворювань молочних залоз, можливості оптимізації лікування хворих з акушерським сепсисом, репродуктивне здоров'я молоді, порушення репродуктивної функції чоловіків і невиношування вагітності та ін.

В роботі секції «**Алергологічні захворювання та порушення імунітету у дорослих**» взяли участь: директор Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, академік НАМНУ, д-р мед. наук, професор **Анатолій Гольцев**, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського державного медичного інституту, д-р мед. наук, професор **Ігор Господарський**, д-р мед. наук, професор Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Національного центру алергічних захворювань ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» **Сергій Зайков** та ін. Секція об'єднала спеціалістів з проблем стану імунітету при інфекційній, системній автоімунній патології, можливостей та інноваційних методів лікування.

Останню секцію «**Алергологічні захворювання дихальних шляхів**» відкрив співорганізатор Конгресу професор **Ігор Кайдашев** фундаментальною презентацією на тему «Субпопуляції макрофагів у регуляції імунної відповіді». Так, в популяції макрофагів було виявлено 2 субпопуляції, функція яких відрізнялась: M1-клітини (класично активовані макрофаги) беруть участь у антиінфекційному захисті та реалізації запалення, M2-клітини (альтернативно активовані макрофаги) сприяють репарації, відновленню ушкоджених тканин, імунорегуляції. Наступне вивчення M2-клітин дало змогу розрізнити ще 4 субпопуляційні групи: M2a-, M2b-, M2c-, M2d-клітини, функції яких відрізнялись в залежності від патологічного процесу. Крім того, було виявлено макрофагальні клітини, що несуть на своїй поверхні T-клітинні рецептори, що не дозволяє розглядати макрофаги виключно в контексті вродженого імунітету.

Також було представлено цікаві та різнопланові стендові доповіді в рамках постерної сесії.

Напередодні відкриття Конгресу в м. Дніпро відбулося урочисте відкриття унікального Алергологічного центру з найсучаснішим обладнанням, на базі якого надаватиметься комплексна допомога хворим з алергологічною патологією жителям Дніпра та Дніпропетровської області. Очолює Алергологічний центр головний алерголог Дніпропетровщини, співорганізатор Конгресу, професор Євгенія Дитятковська. Подібної медустанови немає в жодному місті України. Працюватиме алергоцентр на базі клінічного об'єднання швидкої допомоги, в рамках його функціонуватиме поліклініка, стаціонар, діагностичне відділення та лабораторія. На базі медзакладу зможуть лікуватися як діти, так і дорослі.



Новий алергоцентр міста

Насичена та динамічна наукова програма була присвячена як фундаментальним аспектам, так і практичним питанням алергології, імунології, педіатрії, а також імунології репродукції. Багато уваги було приділено міждисциплінарним проблемам. На засіданні президії УТІАІ було затверджено національні рекомендації з АР.

III Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації, без перебільшення, став наймасштабнішою подією для українських алергологів, імунологів та суміжних спеціалістів. Потужний міжнародний склад спікерів, велика кількість зареєстрованих учасників, цікава та різнопланова наукова програма, бездоганна організація заходу, надзвичайно дружня атмосфера сприяли ефективному обміну досвідом і стали запорукою майбутньої співпраці фахівців України з ЕААСІ — однією з найавторитетніших організацій серед алергологів та імунологів. Конгрес, що відбувся у Дніпрі, став ще однією успішною співпрацею українських фахівців.

Підготувала **Анна Артюх**

Асоціація педіатрів України

Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

ДУ «Інститут Педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ХІІІ КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ «АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»

9-11 жовтня 2018 рік, Київ

