

Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги

21–22 травня 2018 р. на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» пройшла традиційна науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена актуальним питанням дитячої пульмонології та алергології. Організаторами заходу виступили директор Інституту, президент Асоціації педіатрів України, академік НАМН України, академік-секретар НАМН України **Юрій Антипкін**, директор з науково-організаційної роботи Інституту, професор **Володимир Лапшин**, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей Інституту, д-р мед. наук **Тетяна Уманець**.

В роботі конференції взяли участь провідні українські фахівці з алергології: професори **Леся Беш**, **Олена Охотнікова**, **Світлана Недельська**, **Галина Бекетова**, **Олена Речкіна**, **Сергій Зайков**, **Інна Гогунська**, **Вікторія Кліменко** та низка зарубіжних спікерів – постійні гості та друзі заходів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» професори **Алла Наконечна** (Ліверпуль, Великобританія) та **Вікторія Гаріб** (Відень, Австрія), а також вперше – професор **Арунас Валіуліс** (Вільнюс, Литва).



Володимир Лапшин

Після привітання учасників заходу з відкриттям конференції роботу першого пленарного засідання відкрив професор **Володимир Лапшин**, який представив аудиторії стан та перспективи розвитку дитячої пульмонології та алергології в Україні. Доповідач акцентував увагу на проблемних аспектах діагностики алергічних захворювань (АЗ) у дітей, а саме на гіподіагностиці, несвоєчасному

встановленні діагнозу; діагностиці АЗ на етапах середньотяжкого та тяжкого перебігу; відсутності офіційних статистичних даних щодо тяжких АЗ; низькому рівні охоплення первинних хворих шкірним методом діагностики; недоліках та проблемах лабораторної діагностики. Було запропоновано задля запобігання формуванню антибіотикорезистентності при лікуванні захворювань органів дихання посилити контроль за призначенням антибактеріальних препаратів, особливо у дітей з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів. Для ефективного контролю над захворюваністю найбільш поширених форм



Відкриття конференції, вітальне слово Юрія Антипкіна

респіраторної інфекції у дітей (бронхіти, пневмонії, середні отити тощо) посилити контроль за проведенням щеплення проти грипу та вакцинації проти пневмококової інфекції у дітей з групи ризику з розвитку хронічних респіраторних інфекцій, бронхіальної астми, хронічного бронхіту та у дітей, які відвідують дошкільні та шкільні заклади.



Арунас Валіуліс

Продовжив роботу конференції **Арунас Валіуліс**, професор Клініки дитячих хвороб Інституту клінічної медицини Вільнюського університету, віце-президент ГО «Асоціація педіатрів Литви», член правління Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS-SP), президент Респіраторної педіатричної спілки Литви, модератор Литовського альянсу проти хронічних респіраторних захворювань (WHO GARD Lithuania), редактор журналу «Paediatric Pulmonology and Allergology», головний виконавчий директор (CEO) Клініки астми, алергії та хронічних легеневих захворювань.

Він представив Європейську академію педіатрії, в керівництві якої працює вже 6 років, і розповів про її діяльність. EAP – частково громадська організація, яка об'єднує 41 країну і до складу якої входить 82 тис. педіатрів; з іншого боку, EAP працює як європейська комісія, яка курирує навчання спеціалістів, ліцензування, впровадження стандартів лікування тощо.

Спікер наголосив, що в рамках неодноразових перемовин з керівництвом МОЗ України висловлював позицію ЕАР щодо взаємовизнання лікарських дипломів, для чого необхідна така система підготовки лікарів, яка існує в Європі, а також фактори, які сприятимуть визнанню дипломів: навчання через резидентуру, як мінімум 3 роки загальної педіатрії та 1–2 роки субспеціальності; організація програм навчання, акредитація клінічних баз та персоналу. В наступному році буде введено єдиний європейський іспит з педіатрії для резидента, який буде обов'язковим для всіх.

Важливими аспектами ЕАР є також структура охорони здоров'я: клініки третинного рівня повинні бути в кожній області, в Європі клініки такого рівня – основна частина інвестицій. Важливим питанням є ліцензування лікарів; в Європі лікарі мають одну або декілька ліцензій спеціалістів/субспеціалістів, яку треба перезатверджувати кожні 5 років. У 2014 р. в співпраці з ЕАР була заснована Українська академія педіатрії, яка займається освітніми проектами та заходами. Арунас Валіуліс поділився досвідом щодо особливостей підготовки кадрів, освіти спеціалістів і розвитку педіатрії в Європі. Друга доповідь спікера була присвячена проблемі бронхіальної астми у підлітків.



Алла Наконечна

Постійний спікер тематичних заходів ПІАГ **Алла Наконечна** – професор, провідний консультант, лікар алерголог-імунолог Клініки алергології та імунології Королівського шпиталю Університету Ліверпуля (Великобританія); член Європейських робочих груп з медикаментозної алергії та діагностики алергічних захворювань у Європейській академії алергології та клінічної імунології; провідний експерт з анафілаксії; член Британського та Європейського комітету експертів з хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку; керівник міжнародних багаточентрових досліджень з хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку; член групи експертів з діагностики та лікування алергічного ринокон'юнктивіту – представила аудиторії презентацію **«Анафілаксія: випробування для пацієнта та лікаря», в рамках якої було висвітлено найновіші дані щодо зазначеної проблеми в світі та можливості ведення пацієнтів з анафілаксією в Україні.**

– Анафілаксія – це гострі, тяжкі, небезпечні для життя, потенційно фатальні системні алергічні реакції з різноманітними механізмами, клінічним перебігом і ступенем тяжкості, які розвиваються миттєво після контакту з алергеном (як правило), в результаті чого вивільнюється низка системних медіаторів з опасистих клітин і базофілів. Перший випадок анафілаксії був задокументований ще у 2641 р. до н. е. у короля Єгипту, який помер від анафілаксії внаслідок укусу оси. Термін «анафілаксія» почали застосовувати з 1902 р.

Прийнято вважати, що анафілаксія – це проблема, з якою стикаються рідко, однак насправді це не так. Наприклад, за статистикою, в Англії за останню декаду

частота госпіталізації з приводу анафілаксії збільшилася в 7 разів.

Розглядаючи **тригерні фактори**, можна побачити, що серед дітей віком до 16 років найбільш частими чинниками є харчові продукти – 41%, ліки – 34%, укуси комах – 10%, інші чинники – 12%; у дорослих найчастішими чинниками анафілаксії переважно є лікарські засоби – 75%, укуси комах – 12%, інші чинники – 10%, харчові продукти – тільки 4%. Серед факторів ризику розрізняють зовнішні та внутрішні, до останніх належать вік-залежні – немовлята, підлітки, вагітні, люди похилого віку; коморбідні фактори: перш за все це atopічні хвороби – астма, алергічний риніт, atopічний дерматит, респіраторні хвороби, серцево-судинні захворювання, мастоцитоз/клональні порушення опасистих клітин; психіатричні хвороби; стани/хвороби, які становлять труднощі при встановленні діагнозу (порушення зору, слуху, неврологічні розлади тощо).

Щодо **класифікації анафілаксії**, вона виглядає наступним чином: імунологічна (IgE-залежна та не-IgE-залежна), не-імунологічна (фізична, медикаментозна та ін.), а також ідіопатична, частка якої становить 5% від усіх анафілаксій. Механізми анафілаксії за імунологічним типом – I тип реакції: на стадії сенсibiлізації відбувається зустріч з алергеном, утворюються антитіла і фіксуються на опасистих клітинах і базофілах, які фіксуються на шкірі і слизових оболонках, базофіли – в органах, провокуючи відповідні симптоми. При повторному контакті з алергеном відбувається вибух опасистих клітин і вивільнення великої кількості медіаторів (гістамін H_1/H_2 , фактор активації тромбоцитів тощо). Відповідно, розвивається клінічна картина: з боку шкіри це свербіж, уртикарний висип і набряк, з боку судин – вазодилатація та збільшення проникності судин, з боку серця – зниження коронарного тиску і серцевого викиду, з боку легень – бронхоспазм і вазоконстрикція. Таким чином, вазодилатація та підвищення проникності судин призводять до зниження артеріального тиску, хоча існують атіпові форми анафілактичного шоку, з частотою від 0,5 до 2%, при яких артеріальний тиск може бути підвищений, але переважно при анафілаксії спостерігається зниження артеріального тиску та тахікардія.

Серед інших імунологічних механізмів анафілаксії визначають: активацію комплементу, механізми цитотоксичності, T-клітинну активацію, вивільнення нейропептиду (субстанція P), автоімунні механізми. Серед неімунологічних механізмів – переважно прямий вплив на опасисті клітини і базофіли, а фактори/тригери, які спричиняють, – фізичне навантаження, температурні чинники, сонячне опромінення, медикаменти (опіоїди) та ін.

Тригерними факторами імунологічних механізмів розвитку анафілаксії є: харчові алергени (на даний момент будь-яка компанія, яка виробляє харчові продукти, зобов'язана вказувати серед інгредієнтів 14 харчових алергенів, які спричиняють алергічні реакції), укуси комах, бета-лактамі антибіотики, НПЗП, імунобіологічні препарати, латекс, виробничі алергени, семінальна рідина, аероалергени та радіоконтрастні речовини.

Діагностика анафілаксії базується на якісному зборі анамнезу (якщо виявляється можливим), фізикальному та лабораторному обстеженні. У встановленні клінічного діагнозу одне з провідних значень має анамнез: які потенційні чинники могли призвести до розвитку симптомів, час їх виникнення після контакту з можливим алергеном, еволюція симптомів, які симптоми і як швидко вони розвивались. Серед органів-мішеней при анафілаксії на першому

місці – шкіра (80–90%), респіраторна система – 70%, гастроінтестинальний тракт – 30–45% (гастроінтестинальні симптоми дуже часто маскують анафілаксію), кардіоваскулярна система – 10–45%, ЦНС – 10–15%.

Згідно з консенсусом ВАО, анафілаксія може мати місце з високою вірогідністю за наявності будь-якого з нижченаведених 3 критеріїв:

- будь які 2 з зазначених: раптовий початок (від хвилин до декількох годин) із залученням **шкіри** і/або слизових оболонок (генералізований уртикарний висип, свербіж, набряк губ, язика, язичка), а також раптові **респіраторні симптоми** й ознаки (у тому числі часте коротке дихання, тяжкість під час дихання, візинг, кашель, стридор, гіпоксемія), раптове **зниження кров'яного тиску** і симптоми органної дисфункції (у тому числі гіпотонія, колапс, нетримання сечі);
- два чи більше симптомів, які з'являються раптово (від хвилин до декількох годин) після впливу алергену чи тригера (наприклад, імунологічна, але не-IgE-залежна, чи неімунологічна анафілаксія – прямий вплив на опасисті клітини):
 - раптові симптоми та ознаки **з боку шкіри** чи слизових оболонок;
 - раптові **респіраторні симптоми**;
 - раптове **зниження кров'яного тиску** і симптоми органної дисфункції;
 - раптові **гастроінтестинальні симптоми** (біль у животі, нудота);
- зниження кров'яного тиску після впливу відомого алергену (наприклад, єдиним симптомом анафілаксії після укусу перетинчастокрилих може бути зниження кров'яного тиску, а після алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) – генералізована кропив'янка), від хвилин до декількох годин);
- немовлята та діти: низький кров'яний тиск (вікспецифічний) чи зниження систолічного тиску більше ніж на 30%. Низький систолічний тиск для дітей: для віку від 1 міс до 1 року – < 70 мм рт. ст.; від 1 до 10 років – < 70 мм рт. ст. + (2 x вік); з 11 до 17 років: < 90 мм рт. ст.;
- дорослі: систолічний тиск < 90 мм рт. ст. чи зниження більше ніж на 30% від звичного для даного пацієнта.

Анафілаксія може бути як однофазною, так і двофазною, остання трапляється з частотою від 1 до 20% випадків. Двофазна анафілаксія – ті самі прояви анафілаксії, які були спочатку, повторюються через 8 год і пізніше. Відповідно, нагляд за хворими з анафілаксією після купірування повинен бути пролонгований.

Диференційну діагностику анафілаксії слід проводити в першу чергу з генералізованою кропив'янкою і загостренням БА, а також з панічними атаками.

Доволі складно встановити діагноз **анафілаксії у немовлят**, вони ще не можуть описати свій стан і симптоми, які характерні при ньому. Так, загальними симптомами анафілаксії у немовлят є відчуття жару, слабкість, тривога; з боку шкіри/слизових оболонок – свербіж (його дитина описати не може), набряк губ, язика, язичка, горла, носа, очей, вух, дитина також не може описати такі характерні для анафілаксії симптоми, як поколювання язика чи металевий присмак у роті; респіраторні симптоми – закладеність носа, стислість у грудній клітці; гастроінтестинальні симптоми – дисфагія, нудота, абдомінальний біль, кольки; кардіоваскулярні – головокружіння, втрата свідомості, подвоєння в очах тощо; з боку ЦНС – головний біль. Тож треба якимось чином інтерпретувати усі ці симптоми у маленької

дитини: загальні можна інтерпретувати як нехарактерну поведінку – плач, дратівливість; з боку шкіри/слизових оболонок – швидкий розвиток кропив'янки, ангіонабряк; респіраторні – раптовий кашель, стридор, хрипи, дисфонія, ціаноз; гастроінтестинальні – раптове блювання; кардіоваскулярні – гіпотензія, зниження пульсу, поблідіння шкірних покривів, аритмія, пітливість; ЦНС – дитина в'яла, гіпотонічна.

Значною проблемою є також **анафілаксія у вагітних**. Незважаючи на те що анафілаксія може мати катастрофічні наслідки як для матері, так і для плоду (особливо для плоду), згідно з усіма рекомендаціями, завжди життя матері – на першому місці, тому якщо у вагітної жінки є показання до введення адреналіну, його треба вводити. Особливими симптомами, характерними для вагітних, є інтенсивний вульвовагінальний свербіж, біль у попереку, гіпертонус матки тощо. Причинами розвитку анафілаксії на початку вагітності можуть бути: харчові продукти, укуси перетинчастокрилих, лікарські засоби, латекс, імунобіологічні агенти, навіть АСІТ. На більш пізніх строках, а також перед та під час пологів причинами переважно можуть бути антибіотики, локальні анестетики, латекс, міорелаксанти, окситоцин, гемотрансфузія або трансфузія компонентів крові.

Головним діагностичним лабораторним обстеженням при анафілаксії є визначення триптази крові.

Граничне значення триптази крові становить 11,4 мкг/л. Рівень її підвищується через 15 хв після виникнення симптомів і зберігається на клінічно значущому рівні протягом 3 год. Жодні інші лабораторні показники при анафілаксії не є важливими. Хоча нормальний рівень триптази не може виключити діагноз анафілаксії за умови відповідних симптомів.

Лікування анафілаксії: якщо це помірні прояви з поступовим розвитком симптомів, без системних ознак, можна обмежитись призначенням антигістамінних препаратів (АГП; дітям – сиропи, дорослим – подвійну дозу АГП) та відповідним обстеженням та спостереженням за пацієнтом. Якщо симптоми прогресують, хворого потрібно вкласти з піднятими нижніми кінцівками (щоб нижня порожниста вена була наповнена) і канюлювати. **За даними всіх сучасних гайдлайнів з ведення пацієнтів з анафілаксією, першою лінією лікування є адреналін (епінефрин), це єдиний препарат, який рятує життя пацієнта.**

В Європі є доступними 3 автоінжектори з адреналіном/епінефрином: **ЕпіРеп** (компанії «Меда», він єдиний є доступним в Україні), JEXT та Emerade. На щорічному конгресі Американської академії алергії, астми та імунології академія анонсувала вихід на фармацевтичний ринок автоінжектори з адреналіном у дозі 100 мкг для немовлят.

Адреналін/епінефрин здатен рятувати життя через такі притаманні йому ефекти:

- α_1 -адренергічний вазоконстрикторний – профілактика і купірування обструкції дихальних шляхів внаслідок набряку, гіпотензії та шоку;
- β_1 -адренергічний (ізотропний та хронотропний ефекти) – підвищення сили та частоти серцевих скорочень;
- β_2 -адренергічний – зменшення вивільнення медіаторів, бронходилатація, купірування кропив'янки.

При застосуванні адреналіну/епінефрину велике значення має доза та шлях введення. Дуже часто адреналін вводять підшкірно в плече, але це помилка. Адреналін

має вводиться тільки внутрішньом'язово в передньолатеральну частину стегна. Максимальна доза для дорослих – 500 мкг (0,5 мг), для дітей – 300 мкг (0,3 мг). Спікер зауважила, що в Україні вже зареєстрована дитяча форма ЕпіПену. Для дітей автоінжектори ЕпіПен існують в дозі 150 мкг, для дорослих – 300 мкг. Дітям дозу адреналіну призначають відповідно до ваги: дітям з вагою < 7,5 кг – 0,1 мг/кг, 7,5–30 кг – 0,15 мг, > 30 кг – 0,30 мг епінефрину. В залежності від тяжкості епізоду у разі відсутності відповіді на першу ін'єкцію рекомендовано ввести другу дозу адреналіну через 5–15 хв в інше стегно.

Якщо немає відповіді на адреналін, другою лінією терапії при анафілаксії є гідрокортизон. Можливими причинами відсутності відповіді на адреналін є застосування пацієнтом β-блокаторів; треба з'ясувати, чи не застосовує пацієнт препарати цієї групи, повторно ввести адреналін/епінефрин + інтубувати + повторити гідрокортизон + АГП.

Побічні ефекти від застосування адреналіну/епінефрину можна розглядати не як побічні, а як ефекти від застосування самого препарату, оскільки поблідіння, тремор, головний біль, тривога тощо є наслідком централізації кровотоку і саме ефектом від препарату. Серйозні побічні ефекти зустрічаються переважно після передозування адреналіну/епінефрину і проявляються шлуночковою аритмією, гіпертензивним кризом, набряком легень, але дослідження показали, що смертність від недостатньої дози адреналіну/епінефрину набагато вища, ніж від його передозування.

Причини клінічних ситуацій, коли адреналін/епінефрин не працює: запізніле введення (при тяжких, двофазних або фатальних реакціях), неправильний шлях введення (при введенні підшкірно адреналін починає діяти через 32–34 хв), недостатня доза, прострочений препарат, а також помилки в діагнозі, занадто швидке прогресування анафілаксії, порожня *v. cava*.

Щодо застосування системних кортикостероїдів (СКС), які є препаратами другої лінії і дозволені до використання тільки після адреналіну/епінефрину: немає доказів того, що СКС здатні лікувати гостру фазу анафілаксії, оскільки максимальна швидкість настання ефекту для препаратів цієї групи становить 30–60 хв, а для деяких – 2 год. Також було проведено багато досліджень і доведено, що СКС не знижують частоту повторних візитів до відділення невідкладної допомоги, немає доказів того, що застосування СКС запобігає або знижує частоту розвитку другої фази гострої анафілаксії. **В американських керівництвах щодо лікування анафілаксії взагалі застосування СКС в гострому періоді відсутнє, навіть на другому етапі.** Рекомендації Всесвітньої організації з алергії, а також британські, австралійські, європейські, канадські рекомендують СКС як препарати другої лінії/ад'ювантного лікування тільки після початкової терапії адреналіном.

Після купірування гострої анафілаксії і виписки зі стаціонару пацієнта скеровують до алергологічної клініки для наступного обстеження та, якщо невідомо, пошуку можливих причин анафілаксії. Якщо залишається ризик повторного виникнення анафілаксії, хворому при виписці в обов'язковому порядку призначають завжди мати з собою автоінжектор з адреналіном/епінефрином. В рамках пошуку причин проводять лабораторні дослідження – визначення рівнів загального та специфічних IgE, визначення базового рівня триптази, а також шкірні прикести, провокаційні, дослідження функції зовнішнього

дихання. Дуже важливими для таких пацієнтів є освітні програми, кожному хворому в обов'язковому порядку необхідно мати письмовий план невідкладної допомоги у випадку розвитку анафілаксії, який включає 2 автоінжектори з адреналіном/епінефрином, АГП у подвійній дозі (наприклад, цетиризин 10 мг), бронхолітики – салбутамол (до 8 доз), СКС для тих пацієнтів, які мають відстрочені реакції, для уповільнення та зменшення прогресування реакції – преднізолон 20 мг на добу 2–3 дні. Пацієнту рекомендують уникати впливу можливих алергенів, проводять АСІТ, якщо мова йде про сенсibilізацію до отрути перетинчастокрилик.

Дуже важливий момент: пацієнтам, які приймали β-блокатори та іАПФ і перенесли гострий напад анафілаксії, рекомендовано заміну вказаних груп препаратів на альтернативні, оскільки їх застосування може бути однією з причин неефективності адреналіну. Щодо профілактики анафілаксії у вагітних, необхідно уважно оцінити ризик виникнення анафілаксії, оцінити алергоанамнез жінки, який обсяг препаратів потрібен для контролю над алергічною патологією, якщо така має місце. Доречі, згідно з британськими гайдлайнами, єдині АГП, що їх дозволено застосовувати у вагітних, – це цетиризин та лоратадин, вони не проникають через плаценту та у грудне молоко. АСІТ у період вагітності не ініціюється.



Вікторія Гаріб

Вікторія Гаріб, д-р мед. наук, професор відділення патофізіології та алергології відділу імунопатології Віденського медичного університету (м. Відень, Австрія), засновник та віце-президент міжнародної мережі Університету молекулярної алергології та імунології Віденського медичного університету, член Австрійського товариства алергологів та імунологів (ÖGAI), Європейської

академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ), в рамках симпозіуму «Сучасні стандарти надання медичної допомоги дітям з харчовою алергією» представила доповідь «Паттерни сенсibilізації до молекул харчових продуктів у дітей».

– В усьому світі поширеність респіраторної алергії становить 10–30% серед дорослих та дітей, харчової – 2–10%, але у дітей старшого віку, підлітків і дорослих спостерігають до 60% випадків харчової алергії, пов'язаної з респіраторними алергенами, – тобто справжньої харчової алергії та вторинної алергічної реакції на їжу за наявності первинної сенсibilізації до респіраторних алергенів.

Харчова анафілаксія у дітей – інтернаціональна проблема; незалежно від того, де проживають діти, провідними чинниками є молоко, яйця, морепродукти, горіхи. Поширеність харчової алергії залежить від генетичних факторів, віку, характеру харчування, географічної належності, а також діагностики. В основі харчової алергії лежить сенсibilізація до конкретної алергенної молекули, а не до всього джерела алергії, і в залежності від того, до якого компонента розвинулась алергічна

реакція, буде різний клінічний фенотип. Наприклад, в залежності від того, до якого з головних алергенів яйця сенсibilізована дитина, такий буде клінічний фенотип. Так, у разі сенсibilізації дитини до овомукоїду (Gal d 1), який становить 10% всіх білків яйця і є стабільним алергеном, — його високі рівні сенсibilізації свідчать про алергічну реакцію до свіжих та відварених яєць, низькі рівні — толерантність до відварених; сенсibilізація до лабільного — овальбуміну (Gal d 2) — тоді дитина демонструє толерантність до відварених яєць; сенсibilізація до лізоциму (Gal d 4) — крім алергічної реакції на яйце повинна бути настороженість щодо продуктів, які містять стабілізатори; сенсibilізація до α -ліветину (Gal d 5) — протеїн жовтка — у такої дитини може розвинутих Верд-egg-синдром — реакція до м'яса курчати, оскільки α -ліветин є альбуміном курчати.

Згідно з найновішими даними, діти з рівнем IgE до Gal d 1 $> 1,4$ kUA/l мають в 11 разів вищий ризик розвитку анафілаксії до яєць та продуктів, що їх містять. Поріг для молекули Gal d 2 зараз переглянуто, він становить 2,310 kUA/l (специфічність 80%). Також рекомендують визначати сумарний поріг IgE до Gal d 1 і Gal d 2: якщо він перевищує 3,3 kUA/l, такі діти відносяться до групи ризику з розвитку анафілактичного шоку на яйце (Marianna I. Petrosino et al., 2018).

Чи здатна компонентна алергодіагностика передбачити тривалість і тяжкість алергічної реакції на коров'яче молоко у дітей? На це питання була дана відповідь у дослідженні Tomas Houman Petersen et al., 2018. В даний час до екстракту коров'ячого молока поріг sIgE становить 26,1 kUA/l, а sIgE до казеїну (Bos d 8) — 16,8 kUA/l (специфічність 100%). Високий рівень IgE до казеїну (Bos d 8), α -лактальбуміну (Bos d 4) та β -лактоглобуліну (Bos d 5) підвищує ризик тривалості персистення алергії до коров'ячого молока, тобто сповільненої природної толерантності. Головний висновок зазначеного дослідження: оскільки рівень IgE відрізняється в популяціях, порогові значення не можуть бути екстрапольовані на інші популяції. Тому є важливим проведення власних досліджень.

Характеристика алергенів анафілаксії: глікопротеїни з молекулярною масою 10–70 кДа; у дітей, як правило, це молоко, яйця, соя, пшениця; у дорослих — арахіс, горіхи, молюски, риба; головні алергени фруктів; має велике значення характеристика імунологічних епітопів (алергенні детермінанти); стабільні у кислому середовищі, толерантні до протеаз травного тракту.

Якщо розглядати природу алергенних детермінант, можна побачити, що найбільш небезпечні молекули мають лінійні детермінанти; під час денатурації така детермінанта не втрачає своєї структури, саме тому такі алергенні молекули є термостабільними, стабільними до кислого середовища, толерантними до протеаз травного тракту і саме вони спричиняють сильні алергічні реакції. Для зручності визначення, до якої структури належать ті чи ті алергенні молекули, може стати в нагоді відома шкала.

Добре відомо, що в складі джерела алергену існують лабільні алергени, з якими пов'язаний розвиток саме локальних реакцій, та стабільні алергени, які пов'язані з системними реакціями. Якщо умовно розбити шкалу алергенних молекул, які нам відомі, можна побачити, що максимально стабільними алергенами є білки запасу насіння (Storage Proteins),

за ними — LTP (неспецифічні білки-переносники ліпідів) \rightarrow PR10 Bet v 1-гомологи (PR10, pathogenesis-related protein family 10; патогенез-асоційована родина білків 10) \rightarrow профіліни (з мінімальною активністю) \rightarrow CCD (CCD cross-reactive carbohydrate determinants; пепрехресно-реагуючі карбогідратні детермінанти).



Така компонентна молекулярна алергодіагностика дає змогу покращити рекомендації щодо виключення контакту з алергеном. Так, якщо патерни сенсibilізації у дитини пов'язані з білками запасу, першою рекомендацією є сувора елімінаційна дієта.

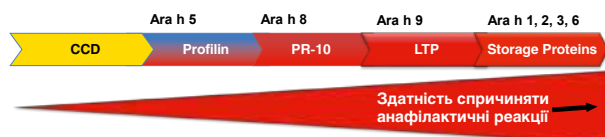
Алергени сої виходять за межі згадуваної шкали. Кожен з нас може вживати сою, навіть не підозрюючи про так звані hidden allergens — приховані алергени, які можуть міститись у ковбасах, шоколадних виробках тощо. Серед усіх алергенів сої — Gla m 1, -2, -3, -4, -5, -6 — Gla m 5 та Gla m 6 відносять до білків запасу, вони спричиняють серйозні алергічні реакції (найбільш небезпечні щодо ризику розвитку анафілаксії). Gla m 4 належить до PR10 Bet v 1-гомологів, вона є єдиною молекулою Bet v 1-гомолога, яку відносять до зони винятку, і саме ця молекула також може призвести до тяжкої алергічної реакції на відміну від інших молекул Bet v 1-гомологів. Так, в дослідженнях було продемонстровано, що у період цвітіння берези, за наявності навіть слабообробленої сої в харчуванні дитини, можлива анафілактична реакція за наявності реакції до Gla m 4-молекули. Також були описані випадки нічної анафілаксії у пацієнтів, сенсibilізованих до сої, під час сну на подушках з соєвої трухи, при тому що первинна реакція на сою була в рамках харчової алергії і пацієнти були сенсibilізовані до Gla m 5-молекули.

Молекули пшениці, а їх відомо 39, поділяють на альбуміни та глобуліни (найважливіші: Tгі a 15, -28, -29, -30; Tгі a 14 (LTP); Tгі a 39; Tгі a 37), глютен; останній, в свою чергу, — на гліадин (найважливіші: Tгі a 19, -20) і глютенін (Tгі a 26). Згідно з проведеними дослідженнями, мажорним алергеном пшениці щодо пилкової алергії є Tгі a 19; для харчової алергії мажорними є такі молекули алергенів пшениці, як Tгі a 19, Tгі a 36, а також Tгі a 14 — молекула LTP (маркер анафілаксії); при пшениця-залежній індукованій фізичним навантаженням анафілаксії (wheat-dependent, exercise induced anaphylaxis; WDEIA) мають значення наступні мажорні алергени: Tгі a 19, -20, -21, -26; при астмі пекарів — Tгі a 14, Tгі a 28.

Існує поняття кофакторної харчової анафілаксії (cofactor-enhanced food allergy). До факторів, що здатні призводити до анафілаксії, крім алергічної реакції на пшеницю належать фізичні навантаження, інфекції, у дорослих — алкоголь, естрогени, статини, β -блокатори, НПЗП. Виявилось, що в Європі основними молекулами, які спричиняють WDEIA, є Tгі a 15, Tгі a 39, а також Tгі a 19, яка відноситься до родини ω -5 гліадину, — це фактор ризику негайних алергічних реакцій у дітей та системних реакцій, спричинених фізичними навантаженнями, у дорослих. В Японії це інші молекули — Tгі a 37 та Tгі a 20. В Італії основною молекулою,

пов'язаною з кофакторною анафілаксією, є Tri a 14 – LTP, тому в Італії рекомендовано обстеження пацієнтів з позитивним анамнезом на наявність сенсibilізації до Tri a 14, Tri a 19 і LTP фруктів та овочів Pru p 3, Mal d 3 (саме Pru p 3 є первинним тригером розвитку в майбутньому так званого LTP-синдрому).

Основним чинником ризику летальних наслідків, пов'язаних з анафілаксією до харчових алергенів, є алергічні реакції на арахіс. Алергенами арахісу є Ara h 1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11. Якщо розкласти за шкалою, то найбільш небезпечними є Ara h 1, -2, -3, -6, а також Ara h 9 – LTP. Ara h 8 молекула належить до групи Bet v 1-гомологів і може обмежуватись лише оральним алергічним синдромом.



Профіль сенсibilізації до арахісу може бути різним у різних дітей – від такого, що загрожує життю, до слабкого, майже нешкідливого. Крім того, з віком реакція на білки запасу (Ara h 1, -2, -3, -6) не змінюється, на відміну від профіля сенсibilізації до Ara h 8-молекули – кількість осіб, сенсibilізованих до неї, з віком зростає. Оскільки Ara h 8-молекула – це Bet v 1-гомолог, тобто первинна сенсibilізація – на пилок берези, а далі приєднується харчова реакція на арахіс. Отже, існує 2 принципово різних патерни сенсibilізації до арахісу: перший – який спричиняє тяжкі симптоми (Ara h 1, -2, -3), другий – сенсibilізація до Bet v 1-гомологів з розвитком орального алергічного синдрому.

Італійськими вченими було проведено дослідження ендотипів синдрому «пилок–їжа» у дітей з сезонними алергічними ринокон'юнктивітами за даними компонентної діагностики. Було продемонстровано, що основними молекулами, що призводять до перехресту, є Phl p 12 (тимофіївка), Bet v 1, Pru p 3 (LTP-молекула персика, саме персик є тригером розвитку LTP-синдрому).

В Іспанії, Італії, Португалії, Греції чинником LTP-синдрому є персик (Pru p 3), у Китаї – полин, дискус-табелним залишається питання щодо LTP-молекули платану – Pla a 3: чи може первинна сенсibilізація до пилку призвести в майбутньому до харчової алергії на всі фрукти та овочі, що містять LTP. Також в Греції вивчається питання щодо алергену олив – Ole e 7, оскільки дана молекула є LTP і також може спричинити розвиток LTP-синдрому.

Нещодавно було виявлено дві нові молекули LTP з насіння томатів – Sola l 6 та Sola l 7, які асоціюються з тяжкими симптомами у пацієнтів з алергією на томати.

Таким чином, якщо всі молекули ризику розділити на 2 групи – з високим та низьким ризиком розвитку анафілаксії, можна побачити, що групу високого ризику становлять LTP-молекули (Pru p 3, Cor a 8, Jug r 3, Ara h 9, Tri a 14), білки запасу (Ara h 1, -2, -3, Cor a 9, Cor a 14, Jug r 1, Jug r 2, Gly m 5, Gly m 6), Bet v 1-гомологи – Gly m 4, молекула ω-5 гліадину пшениці Tri a 19. До групи низького ризику розвитку харчової алергічної реакції відносять профіліни (Cor a 2, Pru p 4, Mal d 4, Cuc m 2, Dau c 4), Bet v 1-гомологи (Ara h 8, Cor a 1, Mal d 1, Cuc m 1, Dau c 1), а також CCD-молекули.

Цікаву інформацію спікер представила також щодо харчової алергії до *Alternaria alternata*. Виявилось, що респираторна алергія до *A. alternata* може призводити до так званого синдрому «*Alternaria*–шпинат», а також синдрому «*Alternaria*–гриб *Agaricus bisporus*»; останній може розвиватись у осіб, сенсibilізованих до *A. alternata*, які відвідують фаст-фуди, оскільки котлети, з яких виготовляють продукцію, містять рибосомальний білок, що пов'язано з технологією м'ясовиробництва. Мікопротеїн (Quorn), який застосовують у фаст-фуді для виготовлення котлет, був синтезований грибом *Fusarium venenatum*, а рибосомальний білок P2 з *F. venenatum* на 65% інгібується *Fusarium culmorum* Fus c 1. Тому можуть розвиватись тяжкі перехресні реакції аж до анафілаксії. Також харчовим алергеном у пацієнтів з інгаляційною алергією до грибків можуть бути дріжджі.

Ще одними аероалергенами, які заслуговують уваги, є алергени кліщів домашнього пилу. Так, молекула Der p 10 є тропоміозином і може спричинити перехресну реакцію на вживання ракоподібних, молюсків – синдром «кліщі–молюски», а також комах.

Серед компонентів алергенів кішки заслуговують на увагу такі молекули, як Fel d 2: у пацієнтів, сенсibilізованих до неї, може розвиватись синдром «свинина–яловичина», тобто особи з респираторною алергією на Fel d 2 можуть розвивати харчову алергію на вживання свинини або яловичини. За наявності сенсibilізації до Fel d 5-молекули спостерігають відстрочену анафілаксію на червоне м'ясо.

Berd–egg-синдром, або синдром птиця–яйце, розвивається внаслідок превинної сенсibilізації до аероалергенів птиці (перо, послід, сироватка) з наступною сенсibilізацією до перехресних альбумінів жовтка (Gal d 5). Таким чином, респираторні симптоми – риніт та астма – розвиваються внаслідок експозиції алергенів птиць; респираторні та гастроінтестинальні – при вживанні яєць. У дітей з алергією на птицю та яйця алергія на яйця більш постійна.

Як діагностувати харчову алергію? – В діагностиці харчової алергії краще визначати алергенні молекули (яйце – овомукоїд Gal d 1; пшениця – ω-5 гліадин – Tri a 19; найкращий маркер арахісу – Ara h 2; грецький горіх – Jug r 1, кеш'ю – Ana o 3; кунжут – Ses I 1; гречка – Fag e 3), ніж алергенні екстракти.

Крім того, що треба розуміти порогові значення IgE, виникає питання, яка кількість алергену в джерелі та чи залежить алергічна реакція від кількості алергену. Виявилось, що молекула Mal d 1 (PR-10) Bet v 1-гомолог – в яблуках, які вже деякий час лежать на прилавку (щоб вони не згнивали), виробляється PR-10-білок більшою мірою, ніж в яблуках, які були щойно зібрані. Mal d 1 міститься як в шкірці яблука, так і в м'якоті, тому не можна рекомендувати пацієнтам з сенсibilізацією до Mal d 1 вживати його без шкірки, але можемо дозволити вживати очищені яблука пацієнтам з сенсibilізацією до молекули Mal d 3, яка є тільки в шкірці яблука.

Так, в одному дослідженні було проведено подвійний сліпий провокаційний тест з 4 сортами яблук – в результаті «програло» те яблуко, сорт якого було створено селекціонерами таким чином, щоб воно краще зберігалось і було стійке до гниття, отже воно містить найбільшу кількість Mal d 1. Серед сучасних сортів яблук менша кількість Mal d 1 міститься у яблуках

сорту Gold delicious і Topaz, більша – в Santana. В ківі кількість молекул Act d 1 в 50 раз менша в жовтому ківі, ніж в зеленому.

З розвитком науки виявляють нові тригери харчової алергії. Так, низькомолекулярні галактоолігосахариди в складі молочних сумішей як пребіотик – новий тригер анафілаксії у дітей. Був описаний випадок тяжкої анафілаксії у дитини внаслідок вживання м'яса крокодила – α -парвальбумін крокодила та α -парвальбумін курчати мають високу ступінь гомології. Також виявляються нові шляхи алергічної сенсibilізації: догляд за екзема-тозною шкірою засобами, які містять натуральні харчові продукти, призводить до анафілаксії при наступному застосуванні їх у їжу (пшениця, овес, арахіс, козине молоко у вигляді кремів, лосьйонів, масел, мила).

Наприкінці своєї доповіді спікер наголошала, що оскільки в даний час немає доступних вакцин для лікування харчової алергії, єдиним засобом запобігання алергічним реакціям є суворе уникнення продуктів, які мають причинні алергени, а також закликала проводити роботу з нашими промисловими організаціями щодо маркування харчових алергенів на продуктах харчування. Десять країн вже активно беруть участь у програмі маркування. Надалі проводитиметься маркування на рівні алергенних молекул. Актуальною також є потреба в додаткових дослідженнях і досягнення консенсусу щодо оптимальних значень рівня IgE для виявлення груп ризику, оскільки кількісне визначення рівнів sIgE до ключових компонентів алергенів можуть ідентифікувати пацієнтів з алергічним фенотипом ризику розвитку тяжкої харчової алергії і анафілаксії.



Олена Шарикадзе

Теми вивчення рівня сенсibilізації в популяції, а саме актуальності та необхідності створення паспорта сенсibilізації пацієнтів, особливо у дітей, торкнулась також у своїй доповіді **Олена Шарикадзе**, канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. В рамках продемонстрованих клінічних випадків спікер показала, наскільки виключно інформативним може бути компонентна алергодіагностика в реальній клінічній практиці, особливо у полісенсibilізованих пацієнтів. До того ж щорічний контроль профілю сенсibilізації у дитини з IgE-залежними алергічними реакціями дасть змогу контролювати та запобігати розвитку атопічного маршу. Методи компонентної алергодіагностики постійно розвиваються та вдосконалюються. Так, у світі та Україні стало доступним нове покоління тестів діагностики алергічних реакцій *in vitro* – мультиплексна панель ALEX® на 282 алергена, яка охоплює понад 99% усіх стандартних діагностичних тестів і яка вже зарекомендувала себе як перспективний технологічний підхід в компонентній алергодіагностиці.

В рамках заходу вже традиційною стала секція, присвячена медикаментозній алергії, і хоча цього разу вона завершувала робочу програму конференції,

була вкрай затребувана аудиторією, і навіть після останньої доповіді спікерам було задано велику кількість запитань. На секції було розглянуто підходи до діагностики гіперчутливості до цефалоспоринових та алергії до місцевих анестетиків, проблему лікарських токсико-алергічних реакцій, а також підходи до ведення дітей з алергічними реакціями на компоненти вакцин.



Тетяна Уманець

на світовому рівні та визнанню вітчизняних фахівців; пропагування сучасних тенденцій та пріоритетних досягнень в галузі алергології; сприяння розвитку дослідження та вирішення наукових і практичних проблем в галузі тощо.

Головою АДАУ обрана **Тетяна Уманець**; в наукову раду віце-президентів увійшли: **Олена Охотнікова, Володимир Лапшин, Світлана Недельська, Леся Беш, Вікторія Кліменко, Олена Речкіна**; секретаріат: **Микола Макуха, Владислава Барзилович**. Більш детальну інформацію щодо створення та напрямів діяльності асоціації можна отримати на сайті: <http://adau.allergo-ua.info/>.



Закриття конференції

Високий науковий рівень конференції, авторитетний склад як українських, так і європейських спікерів, презентація найсучаснішої інформації щодо діагностичних та лікувальних можливостей в галузі алергології, можливість професійного діалогу з найактуальніших проблем в повсякденній практиці лікарів роблять такі заходи важливим джерелом сучасної професійної інформації та сприяють постійному самовдосконаленню.

Підготувала **Анна Артюх**