

Оптимізація лікування дітей з інфекцією дихальних шляхів при супутньому алергічному риніті

С.П. Кривопустов, д.мед.н., професор,
кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, м. Київ



С.П. Кривопустов,
д.мед.н., професор

Нерідко в клініці одночасно з одним захворюванням спостерігаються ще й інші хвороби, це прийнято називати коморбідністю. У педіатрії велика увага приділяється збору анамнезу та з'ясуванню преморбідного фону – захворюванням, що передують цій хворобі, а може, і сприяють її розвитку. Так, у дитини може розвинути гостра респіраторна вірусна інфекція (наприклад, гострий вірусний назофарингіт) на тлі алергічного риніту (наприклад, цілорічного алергічного риніту).

З одного боку, гострі вірусні інфекції респіраторного тракту є одними з найпоширеніших, а з іншого – частота алергічних захворювань теж суттєва і зростає у динаміці. За оцінками Всесвітньої алергологічної організації (World Allergy Organization, WAO), поширеність алергії становить від 10 до 40% (R. Pawankar et al., 2013). Європейська академія алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI, 2016) прогнозує, що до 2025 року на хронічні алергічні захворювання буде страждати половина населення Європейського Союзу. При цьому саме алергічний риніт, як зазначається у «Білій книзі алергії» (White Book on Allergy), яку регулярно видає WAO, має поширеність до 30% у дорослих та навіть до 40% – у дітей (R. Pawankar et al., 2013).

Слід пам'ятати, що ключовим первинним медіатором алергічних реакцій I типу є гістамін. Важливі результати дослідження *in vivo* були отримані в Університеті Пітсбурга (США): при вірусних

інфекціях також виділяється гістамін (D.P. Skoner et al., 2001). А дія його добре відома, це, зокрема:

- підвищення проникливості капілярів і венул;
- розширення дрібних і звуження великих судин;
- розвиток набряку, уртикарій, свербіж;
- скорочення гладких м'язів бронхів;
- назальні прояви – гіперемія, набряк і гіперсекреція слизу.

80 років тому, у 1937 р., італійський фармаколог швейцарського походження Даніеле Бове (Daniel Bovet) здійснював перші роботи із синтезу антигістамінних препаратів. Зараз дія антигістамінних препаратів, а саме блокаторів H_1 -рецепторів, добре відома. Вони є оборотними конкурентними антагоністами H_1 -гістамінових рецепторів, тобто блокують їх. Клас рекомендацій щодо застосування антигістамінних препаратів при алергічному ринокон'юнктивіті та при кропив'янці – Ib, рівень доказовості – A (A. Del Cuvillo et al., 2007).

Антигістамінні препарати (блокатори H_1 -рецепторів) поділяють на шість класів за їхньою хімічною структурою та відносять до двох поколінь. Препарати 1-го покоління через властиву їм ліпофільність проникають через гематоенцефалічний бар'єр, їхній седативний ефект загальновідомий. Перевага препаратів 2-го покоління полягає в тому, що вони неседативні або набагато менш седативні, ніж препарати 1-го покоління (S. Bunyavanich et al., 2016).

Крім того, виділяють метаболіти та стереоізомери 2-го покоління, нерідко їх називають препаратами 3-го покоління, однак коректніше

говорити про 1-е (седативні) та 2-е (неседативні) покоління антигістамінних препаратів. У 2003 р. фахівці Консенсусної групи з нової генерації антигістамінних препаратів (Consensus Group on New-Generation Antihistamines, CONGA) наголосили, що препаратам не мають бути притаманні кардіотоксичність, лікарські взаємодії та вплив на центральну нервову систему (S.T. Holgate et al., 2003).

Отже, серед антигістамінних засобів 2-го покоління розглядають окремо такі, що є метаболітами або стереоізомерами препаратів і надходять до організму у вигляді активної речовини. Це, зокрема, левоцетиризин – лівообертальний ізомер цетиризину, його активний стабільний R-енантіомер, що є похідним піперазину.

Левоцетиризин має вдвічі вищу спорідненість до H_1 -рецепторів у порівнянні з цетиризином (M. Gillard et al., 2002). Дослідження з участю дітей віком 6-11 років показало, що при прийомі левоцетиризину зайнятість рецепторів становить $94 \pm 0,4\%$ протягом 4 годин і $60 \pm 3\%$ – через 24 години; для порівняння, у дорослих – 90 та 57% відповідно (K.J. Simons et al., 2006). Левоцетиризин не спричиняє подовження інтервалу QT/QTc у здорових осіб (R. Hulhoven et al., 2007). Його седативні ефекти не відрізняються від таких інших препаратів 2-го покоління (K. Snidvongs et al., 2017).

Кокранівський огляд A.I. De Sutter et al., 2015, «Antihistamines for the common cold» («Антигістаміни при застуді») свідчить про те, що антигістамінні препарати мають обмежений короткочасний сприятливий вплив на тяжкість загальних симптомів застуди, а даних про їх ефективність у дітей бракує. Однак слід розглянути доцільність їх використання в лікуванні тих дітей з інфекцією дихальних шляхів, які ще страждають і на алергічний риніт, а ця ситуація є нерідкою.

Як відомо, **алергічний риніт** є хронічним IgE-залежним запальним захворюванням слизової оболонки носа, яке виникає під впливом алергенів і клінічно характеризується:

- появою свербіння у носі;
- нападами чхання;
- ринореєю;
- закладеністю носа;
- іноді – зниженням нюху.

Ключовою основою патогенезу алергічного риніту є алергічне запалення оболонки носа. Взаємодія причинних алергенів із фіксованими на мастоцитах специфічними IgE призводить до активації цих клітин і секреції запальних медіаторів. Гістамін є основним медіатором, який вивільнюють активовані мастоцити як при короткочасній, так і при довготривалій експозиції алергену. Він діє на сенсорні нерви, спричинюючи чхання, вазодилатацію, ексудацію плазми; стимулюючи слизоутворювальні клітини; призводячи до ринореї та назальної обструкції; підсилюючи продукцію молекул адгезії і вивільнення прозапальних цитокінів (O.M. Охотнікова та співавт., 2015).

У більшості осіб з алергічним ринітом посилення назальних симптомів спостерігається вранці. За даними епідеміологічного дослідження A. Reinberg et al. (1988) із застосуванням хронобіологічних методів, великі амплітудні циркадні ритми з ранніми ранковими піками приблизно о 6-й годині ранку були підтверджені для чхання, закладеності носа та нежитю. Можливо, це пов'язано з біоритмічними змінами вмісту гістаміну та інших медіаторів запалення. За даними D. Rehn et al. (1987), найбільший підйом рівня гістаміну в плазмі крові також виявлено рано вранці.

Оскільки саме гістамін має провідне значення для розвитку алергічного риніту, блокатори H_1 -рецепторів, а саме пероральні неседативні антигістамінні препарати 2-го покоління, посідають важливе місце у лікуванні пацієнтів із зазначеною патологією. Про це свідчить міжнародний погоджувальний документ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт та його вплив на астму). До речі, у 2016 році відбувся перегляд керівництва ARIA (J.L. Brožek et al., 2017).

Слід звернути увагу, що пероральні антигістамінні рекомендуються як препарати першої лінії у пацієнтів із помірними симптомами алергічного риніту або якщо домінують чхання та свербіж (M.D. Seidman et al., 2015; G.V. Sarbacker, 2016).

Загалом, є багато праць, котрі доводять доцільність використання левоцетиризину в терапії алергічного риніту у дорослих та дітей (E. Nettis et al., 2009; D. Singh-Franco et al., 2009, та ін.). Підтверджено безпеку довгострокового застосування левоцетиризину при лікуванні дітей віком 12-24 місяці з atopією (F.E. Simons, 2007). До його переваг належать високий ступінь зв'язування H_1 -рецепторів, швидке настання ефекту та тривалість дії (A.E. Абатуров, Т.П. Борисова, 2017).

Клінічний інтерес викликає взаємозв'язок алергії та інфекції. Для пацієнтів з алергічним ринітом притаманне мінімальне персистуюче запалення (G.W. Canonica, E. Compalati, 2009). У слизовій оболонці носа воно характеризується наявністю запальних клітин (еозинофілів, нейтрофілів) та збільшенням експресії факторів міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) на епітеліальних клітинах (J. Montoro et al., 2007).

Як відомо, молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 є важливими медіаторами процесу запалення, вони беруть участь у забезпеченні адгезії нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. Рівень ICAM-1 у сироватці крові пацієнтів із назальною алергією значно вищий, а підсилення експресії ICAM-1 може мати значення для патогенезу носової алергії (N. Terada et al., 1993).

Українською важливо, що саме ICAM-1 є основним рецептором для риновірусу людини. Ген, що кодує цей рецептор ICAM-1, локалізований на хромосомі 19, яка також містить гени інших пікорнавірусних рецепторів (J.M. Greve et al., 1989).

Отже, у дитини з алергією збільшується ризик розвитку риновірусної інфекції. Крім того, пока-

зано, що алергія може також збільшити рівень експресії рецепторів вірусу грипу (P. Tantilipikorn, P. Auewarakul, 2011).

Тобто між алергією дихальних шляхів та вірусною інфекцією існують складні взаємодії. З одного боку, при алергії збільшується ризик розвитку інфекції, з другого, – є дані, що сама вірусна респіраторна інфекція може ініціювати, підтримувати та активізувати загострення алергічних станів із боку дихальних шляхів (P. Tantilipikorn, P. Auewarakul, 2011). У клінічній педіатрії обґрунтований інтерес викликає питання застосування при цьому левоцетиризину.

Як відомо, левоцетирин пригнічує вироблення молекул ICAM-1, продукцію інтерлейкінів IL-6 та IL-8, що може сприяти патофізіологічним змінам, які пов'язані з інфікуванням риновірусом. Використання левоцетиризину пригнічує реплікацію риновірусу, зменшує експресію ядерного фактора-каппа В (NF- κ B), Toll-подібного рецептора TLR3. Він може бути корисним для клінічного застосування при лікуванні запалення дихальних шляхів, викликаного риновірусною інфекцією (Y.J. Jang et al., 2008).

Саме риновірус є найчастішою причиною застуди, інфекцій верхніх дихальних шляхів у дорослих та дітей – наводяться цифри, що риновірус викликає 24-52% (G.M. Allan et al., 2014, та ін.) і навіть 30-50% (V. Greenwood, 2011, та ін.) зазначених клінічних випадків. Тепер із риновірусом пов'язують і інфекції нижніх дихальних шляхів, зокрема й тяжкі інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей (E.K. Miller, J.V. Williams, 2016).

Відомо приблизно 100 його серотипів, які класифіковані як *Rhinovirus* A, B, C. У 15% спостерігається безсимптомний перебіг, однак більшість випадків риновірусної інфекції супроводжується відповідними клінічними симптомами. Типові з них – чхання, закладеність носа, ринорея, у третині випадків – кашель, осиплість. При лікуванні дітей із риновірусною інфекцією головною є підтримувальна симптоматична терапія. Використовують анальгетики, деконгестанти, антигістамінні або протикашльові засоби (E.K. Miller, J.V. Williams, 2016). Отже, застосування блокаторів H₁-рецепторів є обґрунтованим, і при цьому слід пам'ятати про вищезазначені ефекти левоцетиризину. Крім того, слід враховувати, що препарат має протизапальні, імунорегуляторні властивості поза ефектом блокування H₁-рецепторів (F. Mahmoud et al., 2008; G.M. Walsh, 2009).

Відомо про досвід використання в педіатрії L-цет сиропу (5 мл сиропу містять 2,5 мг левоцетиризину дигідрохлориду). Після перорального застосування він швидко та інтенсивно всмоктується. Препарат використовують у дітей віком від 6 місяців; приймають його усередину, незалежно від їди, згідно з інструкцією для медичного застосування цього лікарського засобу.

Прийом їжі не впливає на ступінь усмоктування левоцетиризину, але знижує його швидкість. У 50%

хворих дія розвивається через 12 хвилин після одноразового прийому, а у 95% – через 0,5-1 годину. Показання – лікування алергічного риніту та кропив'янки. Протипоказання – підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якого іншого компонента препарату чи до будь-яких похідних піперазину, тяжка форма хронічної ниркової недостатності (згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу L-цет).

Накопичено досвід клінічного використання L-цет сиропу (левоцетиризину) в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» у дітей із сезонним алергічним ринітом. Отримані дані свідчать про високу терапевтичну ефективність і добру переносимість зазначеного препарату у дітей. Він позитивно впливає на такі назальні симптоми, як свербіж і чхання. Антигістамінна дія доповнюється протизапальним ефектом за рахунок зниження проникності судин, міграції еозинофілів та обмеження вивільнення медіаторів запалення. Протизапальний вплив препарату було підтверджено цитоморфологічними дослідженнями (Ю.Г. Антипкін та співавт., 2013).

У дослідженні клінічної ефективності та безпеки використання L-цет сиропу (левоцетиризину) при проявах харчової алергії у дітей віком від 2 до 6 років підкреслено високий профіль його безпеки, зокрема щодо серцево-судинної системи – за даними контролю інтервалу QT (Л.С. Овчаренко та співавт., 2012).

Препарат левоцетиризину L-цет може бути рекомендований для використання в клінічній практиці у комплексній терапії при патології органів дихання, яка перебігає на алергічному фоні (Ю.В. Марушко, 2014). Так, у роботі Ю.В. Марушка, Г.Г. Шефа (2013) оцінено ефективність препарату L-цет сироп (левоцетиризину) у терапії бронхітів та пневмоній у дітей віком від 2 до 10 років з atopічним дерматитом. Також у деяких пацієнтів спостерігалися алергічний риніт поза загостреннями, в анамнезі – явища харчової алергії, гострої кропив'янки. Автори дійшли висновку, що зазначений лікарський засіб може застосовуватися при комплексній терапії гострих захворювань бронхолегеневої системи у дітей з обтяженим алергічним фоном. L-цет сироп (левоцетирин) може бути оптимальним вибором для терапії алергічних захворювань у дітей, а також для лікування різних захворювань, що мають перебіг на алергічному фоні (Т.П. Борисова, 2015).

Таким чином, наведені дані дають підстави зробити висновок про доцільність використання препарату L-цет сироп (левоцетиризину дигідрохлориду) у дітей з інфекцією дихальних шляхів, які також страждають на алергічний риніт.

Список літератури

1. Абагуров А.Е., Борисова Т.П. Оптимальний вибір антигістамінного препарату при алергических заболеваниях у детей. // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 81-89.
2. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Кондратенкова Т.В. Ефективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом. // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 21-26.

3. Борисова Т.П. Подход к выбору антигистаминного препарата в лечении аллергических заболеваний и состояний в детской практике. // Здоровье ребенка – 2015. – № 8 (68). – С. 33-44.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-цет. <http://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=40100>

5. Марушко Ю.В. Опыт применения левоцетиризина в педиатрической практике. // Здоровье ребенка. – 2014. – № 8. – С. 43-48.

6. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Можливості застосування левоцетиризину в терапії бронхітів та пневмоній у дітей з atopічними станами. // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4. – С. 39-43.

7. Овчаренко Л.С., Вертегал А.А., Андриенко Т.Г., Жихарева Н.В., Самохин И.В. Рациональное использование антигистаминных препаратов в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей. // Современная педиатрия. – 2012. – № 4 (44). – С. 46-49.

8. Охотнікова О.М., Гладуш Ю.І., Бондаренко Л.В., Українська Т.Л., Шестакова О.С., Магаш О.А., Жабинець Н.І. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії. // Дитячий лікар. – 2015. – № 8 (45). – С. 14-26.

9. Allan G.M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014 Feb 18; 186 (3): 190-199.

10. Allergy prevalence: useful facts and figures. https://www.allergyuk.org/assets/000/001/193/Stats_for_Website_original.pdf?1501059772

11. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 8. pii: S0091-6749(17)30919-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.

12. Bunyavanich S., Kim J.S., Sicherer S.H. Principles of treatment of allergic disease. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016 by Elsevier, Inc. P. 1082-1088.

13. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*. 2009 Dec; 158 (3): 260-271.

14. Daniel Bovet https://en.wikipedia.org/wiki/Daniel_Bovet

15. De Sutter A.I., Saraswat A., van Driel M.L. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 29; (11): CD009345. doi: 10.1002/14651858.CD009345.pub2.

16. Del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J., Jáuregui I., Ferrer M., Dávila I., Bartra J., Mullol J., Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17 Suppl 2: 28-40.

17. Singh-Franco D., Ghin H.L., Robles G.I., Borja-Hart N., Perez A. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clinical Therapeutics*. Volume 31, Issue 8, August 2009, P. 1664-1687.

18. Gillard M., Van der Perren C., Moguevsky N., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H1 histamine receptors: Contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol*. 2002; 61: 391-9.

19. Greenwood V. Curing the Common Cold. *Scientific American*. January 1, 2011. <https://www.scientificamerican.com/article/curing-the-common-cold>

20. Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Yost S.C., Marlor C.W., Kamarck M.E., McClelland A. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989 Mar 10; 56 (5): 839-47.

21. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus group on new generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305-24.

22. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daoust A. & Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 1011-1017.

23. Jang Y.J., Wang J.H., Kim J.S., Kwon H.J., Yeo N.K., Lee B.J. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced ICAM-1 and cytokine expression and viral replication in airway epithelial cells. *Antiviral Res*. 2009 Mar; 81 (3): 226-33. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.12.001. Epub 2008 Dec 25.

24. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci*. 2008; 108: 149-156.

25. Miller E.K., Williams J.V. Rhinoviruses. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016 by Elsevier, Inc. P. 1612-1613.

26. Montoro J., Sastre J., Jáuregui I. et al. Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17 (Suppl. 2): 21-7.

27. Netti E., Calogiuri G.F., Di Leo E., Cardinale F., Macchia L., Ferrannini A., Vacca A. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J Asthma Allergy*. 2009; 2: 17-23.

28. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M. *The WAO White Book on Allergy (Update)*. 2013.

29. Rehn D., Reimann H.J., von der Ohe M., Schmidt U., Schmel A., Hennings G. Biorhythmic changes of plasma histamine levels in healthy volunteers. *Agents Actions*. 1987 Oct; 22 (1-2): 24-9.

30. Reinberg A., Gervais P., Levi F., Smolensky M., Del Cerro L., Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Jan; 81 (1): 51-62.

31. Sarbacker G.B. Updates in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis. *US Pharm*. 2016; 41 (7): 30-34.

32. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152 (suppl 1): S1-S43.

33. Simons F.E., Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Sep; 18 (6): 535-42.

34. Simons K.J., Simons F.E., Strolin-Benedetti M., Gillard M., Baltes E. Levocetirizine: H1-receptor occupancy in allergic children age 6-11 years. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. February 2006 Volume 117, Issue 2, Supplement, Page S120.

35. Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. – 2001. – № 87 (4). – P. 303-306.

36. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative effects of levocetirizine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Drugs*. 2017 Feb; 77 (2): 175-186. doi: 10.1007/s40265-016-0682-0.

37. Tantilipikorn P., Auewarakul P. Airway allergy and viral infection. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011 Jun; 29 (2): 113-9.

38. Terada N., Konno A., Yamashita T., Fukuda S., Kurimoto F., Yamamori S., Tada H., Togawa K. Serum level of soluble ICAM-1 in subjects with nasal allergy and ICAM-1 mRNA expression in nasal mucosa. *Arerugi*. 1993 Feb; 42 (2): 87-93.

39. Walsh G.M. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease // *Expert. Opin. Pharmacother*. – 2008. – № 9 (5). – P. 859-867.

40. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine – are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009; 5 (1): 14.

Ⓟ