

# Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока

Дані вітчизняних та зарубіжних наукових досліджень свідчать про стрімке зростання поширеності алергічних захворювань, початок яких припадає на ранній дитячий вік. Клінічні прояви алергічних реакцій у дітей грудного віку здебільшого пов'язані з особливостями харчування. Харчова алергія (ХА) є стартовою сенсibiлізацією, першою «сходінкою» у формуванні та подальшому розвитку алергічного маршу.

ХА – побічна реакція на їжу, яка має імунологічний механізм – із залученням специфічних IgE (IgE-залежних), клітинно-опосередкованих механізмів (IgE-незалежних) чи обох – IgE- та клітинно-опосередкованих реакцій (змішаний механізм). Точні епідеміологічні дані щодо поширеності ХА відсутні, показники в різних країнах варіюють від 1 до 11%.

Для дітей першого року життя найбільш значущими є антигени коров'ячого молока, курячого яйця, злаків, а у дітей віком 1-3 років ХА найчастіше виявляють на алергени риби, деяких овочів, фруктів, бобових.

Алергія до білків коров'ячого молока (БКМ) здебільшого проявляється шкірними симптомами (атопічний дерматит, екзема) – у 5-90% пацієнтів, гастроінтестинальними (зригування, кишкові кольки, діарея, закрепи, домішки крові та слизу в калі) – у 32-60%, респіраторними (риніт, бронхообструктивний синдром) – у 20-30%, анафілаксією – в 0,8-9%. Симптоми алергії до БКМ можуть спостерігатися у малюків як на штучному, так і на грудному вигодовуванні.

Основними алергенами коров'ячого молока є сироваткові білки та казеїн. Сироваткові білки включають:

- $\alpha$ -лактоальбумін (Bos d 4) – поширеність алергічних реакцій до нього, за даними різних досліджень, становить від 0 до 80%;
- $\beta$ -лактоглобулін (Bos d 5) – його кількість найбільша порівняно з іншими сироватковими протеїнами, які наявні у молоці багатьох ссавців, але відсутні у жіночому молоці. Частка пацієнтів з алергічними реакціями до цього білка коливається від 13 до 76%.
- бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) відповідає за перехресну алергію до яловичини. Частка дітей, які сенсibiлізовані до Bos d 6, сягає 88%, у той час як клінічні симптоми спостерігаються лише у 20% дітей;
- бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) – рідко спричиняють клінічні симптоми алергії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з 4 різних фракцій ( $\alpha$ -s1-,  $\alpha$ -s2-,  $\beta$ - і  $\kappa$ -казеїн), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсibiлізацію. Пацієнти майже завжди сенсibiлізовані до  $\alpha$ -казеїнів (100%) та  $\kappa$ -казеїнів (91,7%).

На думку дослідників, після контакту слизової оболонки кишечника з антигенами коров'ячого молока антиген-презентуючі клітини взаємодіють із субепітеліальними Т- та В-лімфоцитами. Розпізнавання антигенів рецепторами Т-клітин (TCR) включає взаємодію з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС – major histocompatibility complex). Активовані Т- та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують через лімфатичну систему в органи-мішені – шлунково-кишковий тракт, дихальну систему, шкіру та ін. Якщо толерантність не досягається, Т- та В-клітини активуються, що призводить до запальної реакції в органі-мішені, внаслідок якої виникають клінічні прояви алергії до БКМ.

Згідно з рекомендаціями, затвердженими МОЗ України, діагностику алергії до БКМ слід розпочинати з ретельного збору алергологічного анамнезу. На другому етапі проводять алергологічне обстеження яке включає визначення рівнів алерген-специфічних IgE до БКМ, шкірних прик-тестів з алергеном БКМ, однак вони інформативні лише при алергії з IgE-опосередкованим механізмом, їх результати можуть тільки підтвердити наявність сенсibiлізації організму. Золотий стандарт діагностики алергії до БКМ – проведення оральної провокаційної проби (ОПП) з БКМ. Підготовка до ОПП передбачає обов'язкове дотримання суворої елімінаційної дієти з виключенням БКМ та перехресно-реагуючих білків із раціону харчування дитини на 2 тижні з наступною оцінкою ефекту елімінації. Проведення ОПП починається з нанесення краплі молочної суміші на нижню губу на 2 хв із подальшим спостереженням за появою локальної або системної реакції протягом наступних 30 хв. Дозу збільшують

у логарифмічній прогресії (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 30; 100 мл (загальний об'єм – 145 мл). Суб'єктивні симптоми алергії включають: свербіж, нудоту або дисфагію, прояви бронхіальної обструкції, диспное, зміну поведінки, протрацію, головний біль, відмову від молока. Процедуру переривають у разі появи перших об'єктивних симптомів (еритематозного висипу, блювоти, болю у животі, ринореї, стридору, кашлю). Якщо дитина здатна засвоювати молоко без реакції, провокаційна проба може розцінюватися як негативна для негайної реакції, але необхідно принаймні 24-48 год для виключення можливості відстроченої реакції.

Клінічні прояви ХА потребують медикаментозної корекції відповідно до конкретної клінічної ситуації та нозологічної одиниці. Лікування поділяють на специфічне і неспецифічне. До специфічного лікування належать методи, що безпосередньо діють на контакт алергену з організмом дитини, – це елімінаційна дієта та алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) харчовими алергенами. Неспецифічне лікування може включати: системні кортикостероїди, антигістамінні та антисеротонінові препарати; препарати, що запобігають виділенню келихоподібними клітинами біологічно активних речовин; засоби, що нормалізують роботу шлунково-кишкового тракту (прокінетики, ентеросорбенти, ферменти, гепатопротектори, про- і пребіотики); імуномодуючі препарати.

Із раціону харчування дітей з алергією до БКМ необхідно виключити коров'яче молоко до 12-місячного віку і не менше ніж на 6 міс від початку дотримання матір'ю елімінаційної дієти. Діти з проявами алергії до БКМ мають отримувати спеціальні лікувальні суміші, що містять гідролізовані БКМ (при легкому та середньому ступені ХА), або суміші амінокислот (при тяжкій формі ХА).

У літературі дискутується питання щодо застосування антигістамінних препаратів при ХА. Однак алергія – це системне захворювання, у розвитку якого основним медіатором запалення є гістамін, тому як вагома ланка протиалергічної терапії розглядається блокада гістамінових рецепторів лікарськими засобами, дія яких реалізується за рахунок зв'язування з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. У 2001 р. завдяки застосуванню нової технології вдалося виділити ізомер левоцетиризину. Левоцетиризин – активний стабільний R-енантіомер цетиризину, який має удвічі більшу спорідненість з H1-гістаміновими рецепторами, він впливає на гістамін-залежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів та судинну проникність, а також обмежує вивільнення медіаторів запалення. Левоцетиризин чинить виражену антиексудативну, протизапальну та протисверб'язну дію, має швидкий початок дії та високий профіль безпеки при тривалому застосуванні, зручну форму випуску – оральні краплі, не містить у своєму складі барвників та ароматизаторів, рекомендований з 6-місячного віку та відповідає усім критеріям для застосування у дітей грудного та раннього віку.

**Метою роботи** було оцінити ефективність левоцетиризину (Алерзин у краплях) у складі комплексної терапії дітей раннього віку з алергією до БКМ.

## Матеріали і методи

Спостереження охоплювало 35 пацієнтів віком від 6 міс до 2 років з алергією до БКМ, підтвердженою позитивною оральною провокаційною пробю, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Діагноз алергії до БКМ встановлювали на підставі: даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль БКМ у появі клінічних симптомів (шкірних, гастроінтестинальних, респіраторних), наявності сенсibiлізації до БКМ, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові, еозинофілії крові,



О.Г. Шадрін



Г.А. Гайдучик

позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену та позитивної оральної провокаційної проби з БКМ.

Методом простої рандомізації дітей розділили на дві групи, які були ідентичні за статтю, віком та тяжкістю захворювання. Терапія включала: елімінаційну дієту (суміш з екстенсивним гідролізом білка за штучного вигодовування, виключення з раціону харчування матері-годувальниці молочних продуктів та яловичини за грудного вигодовування), замісну ферментотерапію (призначення лактази) за грудного вигодовування у разі недостатності лактози, топічні кортикостероїди, зволожувальні засоби при ураженні шкіри.

20 дітей у складі комплексної терапії протягом 2 тижнів приймали препарат левоцетиризину (Алерзин у краплях) у дозі: 5 крапель 1 р/добу – діти віком від 6 міс до 1 року, 5 крапель 2 р/добу – діти віком 1-2 років. У групу порівняння увійшли 15 дітей, які отримували стандартну терапію без включення у схему лікування левоцетиризину чи інших антигістамінних препаратів.

Клінічну ефективність комбінованої терапії із застосуванням левоцетиризину оцінювали у динаміці за інтенсивністю клінічних проявів з боку шкіри (площею ураження, вираженістю сверб'язу), гастроінтестинальних проявів (кишкових кольок, метеоризму, зригувань), показниками рівнів загального IgE та ЕКБ у сироватці крові.

Для оцінки тяжкості шкірних алергічних реакцій використовували систему бального оцінювання ступеня тяжкості атопічного дерматиту (АД) – SCORAD.

Для обробки отриманих даних використовували загальноприйнятні математичні методи варіаційної статистики.

## Результати дослідження

Усі 35 дітей (18 хлопчиків та 17 дівчаток) народились доношеними, з нормальними масо-ростовими показниками. Більшість із них (22-62,8%) приклали до грудей матері в першу годину життя. П'ятеро дітей (14,3%) народились після ускладненої вагітності, перебіг пологів був обтяженим при народженні чотирьох (11,4%), 8 (22,8%) дітей народились шляхом кесаревого розтину.

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез мали 24 (68,6%) дітей: у 11 (45,8%) – по материнській лінії, у 9 (37,5%) – по лінії батька, у 4 (16,7%) – алергічні захворювання були в обох батьків.

В обстежених дітей алергія до БКМ мала клінічні прояви з боку різних органів та систем, а саме гастроінтестинальні, шкірні та респіраторні. Їх дебют припадав на перші 3 міс життя дитини на тлі вживання сумішей на основі коров'ячого молока або споживання матір'ю-годувальницею молочних продуктів.

У 28 (80%) обстежених дітей виявлено сенсibiлізацію до БКМ. У 20% дітей показники алерген-специфічних IgE-антитіл до БКМ були в межах норми, однак алергію до БКМ підтверджено позитивними результатами ОПП з БКМ, що вказує на не-IgE-опосередкований механізм розвитку алергії. Аналіз параклінічних даних дітей з алергією до БКМ показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії та незначної еозинофілії у 19 (54,3%) дітей.

19 (54,2%) обстежених дітей мали середньотяжку та тяжку форму АД, яка характеризувалася хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньотяжких і тяжких форм (сухість, лущення, еритема, ескоріації) та вираженим сверб'язем у 100% малюків, у 11 (57,9%) – з ділянками мокнуття.

У 12 (34,3%) дітей мали місце гастроінтестинальні прояви: зригування – 6 (50,0%), абдомінальний больовий синдром – 11 (91,7%), метеоризм – 8 (66,7%), неоформлені випорожнення – 7 (58,3%), закрепи – 4 (33,3%), гемоколіт – 3 (25,0%). Четверо (11,4%) з них

Клінічні симптоми	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=15)	
	До лікування, абс.ч. (%)	Після лікування, абс.ч. (%)	До лікування, абс.ч. (%)	Після лікування, абс.ч. (%)
Больовий абдомінальний синдром	7 (35,0)	1 (8,0)	4 (26,7)	3 (40,0)
Метеоризм	5 (25,0)	1 (5,0)	3 (20,0)	3 (15,0)
Неоформлені випорожнення	4 (20,0)	-	3 (20,0)	1 (6,7)
Зригування або блювання	3 (15,0)	1 (5,0)	3 (20,0)	5 (25,0)
Гемоколіт	2 (10,0)	-	1 (6,7)	-
Закрепи	2 (10,0)	-	2 (13,3)	1 (6,7)
Свербіж шкіри	10 (50,0)	1 (5,0) *	9 (60,0)	5 (33,3) ^
Порушення сну	10 (50,0)	1 (5,0) *	9 (60,0)	5 (33,3) ^
Бронхообструктивний синдром	2 (10,0)	-	2 (13,3)	-
Закладеність носа	2 (10,0)	-	2 (13,3)	2 (13,3)

Примітка: \* – різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05).  
^ – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

мали респіраторні прояви алергії до БКМ у вигляді алергічного риніту та бронхообструктивного синдрому.

Обстеження дітей у динаміці лікування показало, що включення у схему терапії левоцетиризину у дітей з алергією до БКМ сприяє більш значному та швидкому зменшенню вираженості клінічних симптомів (шкірних, гастроінтестинальних, респіраторних) порівняно з групою дітей, які його не отримували. У дітей обох груп спостереження відмічено позитивну динаміку відносно шкірних симптомів, однак у групі дітей, які отримували левоцетиризин, на заключному етапі дослідження кількість дітей зі свербіжем шкіри та порушенням сну була достовірно нижчою (табл. 1).

У процесі спостереження за дітьми, які отримували левоцетиризин, на тлі лікування відмічено регресію шкірного висипу та значне зменшення інтенсивності свербіжу, що підтвердило також зниження середнього показника індексу SCORAD у 2,3 рази (з 79,76±3,21 до 34,21±2,23 балів). У 15 пацієнтів групи контролю, які отримували базисну терапію, індекс SCORAD до лікування був 76,27±3,31 бали, після курсу терапії він знизився лише до 59,6±3,48 балів (у 1,3 рази) (табл. 2). Таким

чином, в основній групі спостереження відмічено достовірне зниження індексу SCORAD порівняно з контрольною групою в динаміці лікування (p=0,01).

В усіх пацієнтів визначили рівень ЕКБ у сироватці крові на початку та після закінчення курсу лікування. ЕКБ є одним з основних медіаторів, які вивільняються із гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алергену та IgE-імуноглобуліну, та об'єктивним маркером активації еозинофілів, тому збільшення концентрації цього медіатора запалення може використовуватись як для первинної діагностики алергічних захворювань, так і для оцінки ефективності проведеного лікування. У пацієнтів основної групи виявлено достовірне зниження концентрації ЕКБ у динаміці лікування (з 78,4±2,6 нг/мл до 28,6±1,5 нг/мл) порівняно з групою дітей, які не отримували препарат левоцетиризину, що свідчить про вищу ефективність терапії в основній групі (табл. 3).

Рівень загального IgE сироватки крові був підвищений (більше ніж у 2-3 рази) лише у 15 (42,8%) обстежених дітей, 20 (57,2%) з них мали нормальні показники, середнє значення загального IgE становило 88,6±4,2 IU/ml при референтних значеннях (<45 IU/ml).

	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс SCORAD, M±m	79,76±3,21	34,21 ± 2,23*	76,27 ± 3,31	59,6 ± 3,48 ^

Примітка: \* – різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05).  
^ – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еозинофільний катіонний білок, нг/мл	78,4±2,6	28,6±1,5*	78,3±0,4	46,2±2,8
Загальний IgE, IU/ml	89,3±3,6	55,9±2,7	83,4±3,7	62,9±2,6

Примітка: \* – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

У динаміці лікування відмічено тенденцію до зниження концентрації загального IgE сироватки крові у пацієнтів обох груп спостереження.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження була підтверджена висока ефективність левоцетиризину в складі комплексної терапії дітей раннього віку з алергією до БКМ.

#### Висновки

**1.** У дітей раннього віку прийом антигістамінного препарату левоцетиризину (Алерзин у краплях) у дозі 5 крапель 1 р/добу (дітям з 6 до 12 міс) або 5 крапель 2 р/добу (дітям віком 1-2 років) протягом 2 тижнів дозволяє зменшити частоту і тяжкість шкірних, гастроінтестинальних та респіраторних проявів алергії до БКМ, що підвищує ефективність лікування.

**2.** Алерзин у формі крапель добре переноситься хворими. Не зареєстровано випадків побічної дії