

- *Методологія розроблення рекомендацій ARIA-EAACI 2024-2025: від доказових структурованих підходів до цифрових алгоритмів спільного прийняття рішень*
- *Ведення пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом*
- *Клінічний випадок ефективного лікування LTP-синдрому за допомогою алергенспецифічної імунотерапії алергенами полину*

ЕРІУС®



ІННОВАЦІЙНИЙ* ПРЕПАРАТ ВІД АЛЕРГІЇ



дія починається
за 30 хвилин



не взаємодіє з їжею, грейпфрутовим
та іншими видами соків



застосовується 1 раз
на добу та ефективно
контролює симптоми
алергії впродовж 24 годин



може використовуватися
протягом тривалого часу,
не викликає звикання



не впливає на
концентрацію уваги²



не викликає сонливості



*Під словом «інноваційний» мається на увазі дезлоратадин - діюча речовина Еріус®, що є активним метаболітом останнього покоління антигістамінних препаратів.

1. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. Clin Drug Invest. 2010;30(2):109-22. doi: 10.2165/11530930-000000000-00000.
2. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Mar;10(3):547-60. doi: 10.1517/13543784.10.3.547.
Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП № UA/5827/01/01 від 15.02.2017, РП № UA/5827/02/01 від 29.11.2017. ТОВ «Байєр», вул. Верхній Вал 4-Б, тел. 044 220 33 00.

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг

Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл



- ✓ Подвійний ефект (анти- H_1 + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

1. Muñoz-Cano R et al. The MASPAF Study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiaci.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27758758. 2. Maiti R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety // *Arch, Otolaryngol, Head Neck Surg*. 2010. Vol.136. No 8. P. 796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П., № UA/18949/01/01 від 10.09.2021), 4. Donato E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:401-410. 5. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. *Allergy*. 1998;53(Suppl.):131. 6. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:S622-627. 7. Bender BG et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:770-776. 8. Vaurman E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007;22(5):289-297. 9. Barbanj M et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2004;50:311-321.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкції для медичного застосування. Рупафін, розчин оральний, 1 мг/мл (Р.П. UA/20493/01/01, Наказ МОЗ №1056 від 17.06.2024). Рупафін, таблетки 10 мг (Р.П. UA/18949/01/01, Наказ МОЗ №1854 від 08.12.2025.) Реклама. Матеріал складено 02/2026.



ZENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

Засновники: Всеукраїнське громадське об'єднання «Асоціація алергологів України»,
Всеукраїнський освітній проєкт «Життя без алергії»
Випускається з лютого 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

С.В. Зайков (президент ВГО
«Асоціація алергологів України»,
професор кафедри фтизіатрії
і пульмонології
Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Д. Бабаджан (м. Харків)
В.Д. Барзилович (м. Київ)
Л.В. Беш (м. Львів)
А.Є. Богомолів (м. Вінниця)
Б.Я. Булеза (м. Ужгород)
І.В. Гогунська (м. Київ)
М.І. Деркач (м. Івано-Франківськ)
Є.М. Дитятковська (м. Дніпро)
О.С. Єрмак (м. Харків)
І.А. Кадіна (м. Чернігів)
О.В. Катілов (м. Вінниця)

Х.О. Ліщук-Якимович (м. Львів)
М.А. Ликова (м. Київ)
М.Т. Макуха (м. Київ)
О.О. Наумова (м. Київ)
С.М. Недельська (м. Запоріжжя)
В.І. Осінцева (м. Одеса)
Л.І. Романюк (м. Київ)
Т.Р. Уманець (м. Київ)
П.М. Чорнобровий (м. Хмельницький)
В.Є. Хоменко (м. Київ)
Т.М. Янчук (м. Рівне)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 24.02.2026 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 5 разів на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

СУПРАСТИН®

ХЛОРОПІРАМІН

ШВИДКО ДІЄ НА РІЗНІ ВИДИ АЛЕРГІЇ*

(кропив'янка, інсектна та харчова алергія, алергія на ліки та інші)

Максимум
терапевтичного ефекту
в межах першої години
після прийому*



Супрастин®
Suprastin®
хлоропіраміну гідрохлорид
20 мг/мл (mg/ml)

розчин для ін'єкцій
5 ампул по 1 мл
Для внутрішньом'язової
внутрішньовенної ін'єкції

Супрастин®
Suprastin®
хлоропіраміну гідрохлорид
25 мг (mg)
20 таблеток

*Інструкція для медичного застосування препарату Супрастин®, Супрастин® таблетки РП, UA/9251/01/01. Умови відпуску: без рецепту. Супрастин® розчин для ін'єкцій РП, UA/0322/01/01. Умови відпуску: за рецептом. Показання. Алергічні захворювання, такі як сезонний алергічний риніт; кон'юнктивіт; кропив'янка; дермографізм; контактний дерматит; аліментарна алергія; алергічні реакції, спричинені лікарськими засобами; алергія, спричинена укусами комах; свербіж. Як допоміжна терапія при системних анафілактичних реакціях та ангіоневротичному набряку. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу; гострі напади бронхіальної астми; закритокутова глаукома; гострий інфаркт міокарда та інші. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія та ін. Виробник, ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики, контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39. Візуалізація згенерована із використанням штучного інтелекту.

У номері:

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 5 Клінічна діагностика та лікування реакції на ліки з еозинофілією й системними симптомами в дітей: реферативний огляд позиційного документа Європейської академії алергії та клінічної імунології. Частина 1
- 14 Методологія розроблення рекомендацій ARIA-EAACI 2024-2025: від доказових структурованих підходів до цифрових алгоритмів спільного прийняття рішень
- 22 Новітні терапевтичні агенти в лікуванні хронічної спонтанної кропив'янки
- 46 Ведення пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом. Частина 1

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Ефективність і безпека переходу на біластин у пацієнтів з рефрактерною хронічною спонтанною кропив'янкою (багатоцентрове відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з паралельними групами H1-SWITCH)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 33 Ефективне лікування ЛТР-синдрому за допомогою алергенспецифічної імунотерапії алергенами полину

ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ

- 36 Алергічний кашель у педіатричній практиці: експертний консенсус щодо ведення пацієнтів
- 42 Первинна профілактика харчової алергії в немовлят

ЛАБІРИНТ ЗНАТЬ

- 28 Антигістамінні препарати в терапії алергічного риніту: місце в клінічних алгоритмах та раціональний вибір
- 51 Номенклатура алергічних захворювань і реакцій гіперчутливості: позиційний документ Європейської академії алергології та клінічної імунології

КЛІНІЧНІ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЇ НА ЛІКИ З ЕОЗИНОФІЛІЄЮ Й СИСТЕМНИМИ СИМПТОМАМИ В ДІТЕЙ: РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД ПОЗИЦІЙНОГО ДОКУМЕНТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Частина 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами, відома як DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), є рідкісною, але тяжкою шкірною побічною реакцією на ліки зі шкірними й системними симптомами та значним рівнем смертності.

Сучасні діагностичні критерії та підходи до лікування DRESS у дітей значною мірою базуються на дослідженнях за участю дорослих, хоча перебіг у дітей зазвичай легший, а показники смертності – нижчі. З огляду на обмежені докази щодо діагностики й методів лікування DRESS у дітей робоча група Європейської академії алергії та клінічної імунології створила рекомендації, що ґрунтуються на оцінюванні нечисленних педіатричних даних, порівнянні клінічних особливостей у дорослих і дітей, думках експертів і клінічній практиці. Запропоновані принципи діагностики та раціональний ефективний алгоритм лікування мають на меті зменшити ймовірність ускладнень і мінімізувати ризики, пов'язані з недостатнім або надмірним лікуванням.

Патофізіологія DRESS недостатньо вивчена. Це алергічна реакція сповільненого типу, яка передбачає змінений метаболізм лікарського засобу, взаємодії препарату та/або його метаболітів з імунною системою, що призводять до активації Т-клітин, тимчасового пригнічення імунітету, дефіциту регуляторних шляхів з реактивацією латентних герпесвірусних інфекцій, і генетичну схильність, пов'язану з певними гаплотипами людського лейкоцитарного антигена (HLA). Через мінливий і непередбачуваний клінічний перебіг, який часто імітує низку інших захворювань, DRESS називають «хамелеоном» реакцій гіперчутливості до ліків. У дітей диференціація ще складніша через значну поширеність інфекцій і певних клінічних станів, зокрема хвороби Кавасакі.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

Рідкісність DRESS обмежує можливість проведення масштабних популяційних досліджень. Дані описів випадків або серій випадків і записів фармаконагляду недооцінюють справжні показники поширеності та захворюваності. Орієнтовна частота коливається від 1:1000 до 1:10 000 випадків впливу різних ліків; серед госпіталізованих пацієнтів вона становить 2,18-40 на 100 000. Дослідження, проведене в Іспанії (2012-2015 роки) в межах Програми фармаконагляду за лабораторними сигналами, повідомляє про розрахований рівень захворюваності 3,89 випадку на 10 000 пацієнтів загалом і 2,88 випадку на 10 000 педіатричних пацієнтів; це спростовує загальне уявлення про те, що частота DRESS у дітей нижча, ніж у дорослих. Деякі дослідження в дорослих повідомляли про вищу частоту DRESS у жінок, але педіатричні дослідження не виявили значних гендерних відмінностей.

Найчастішими тригерами DRESS у дітей є протисудомні засоби й антибіотики. У дорослих до вказаних класів додаються нестероїдні протизапальні засоби, алопуринол й антиретровірусні препарати. Серед антибіотиків DRESS найчастіше спричиняють сульфаніламід, ванкоміцин і β-лактами, а серед протисудомних засобів – ароматичні препарати, зокрема карбамазепін. Нещодавно встановлено зв'язок між DRESS і препаратами різних класів, що містять ароматичне кільце.

Генетичні чинники ризику DRESS варіабельні в різних етнічних групах. У китайських популяціях хань виявлено значний зв'язок між DRESS, індукованою алопуринолом, і алелем HLA-B*58:01. У європейсько-кавказьких, японських і китайських популяціях виявлено кореляцію між генотипом HLA-A*31:01 і DRESS, індукованою карбамазепіном. Існує зв'язок між генотипами HLA-B*51:01, HLA-C*14:02 та DRESS, індукованою фенітоїном, у тайських дітей. Генотипи HLA-A*31:01 і HLA-B*15:02 асоціювалися з тяжкими шкірними алергічними реакціями, індукованими карбамазепіном, у кавказьких дітей.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й УСКЛАДНЕННЯ

Основними клінічними проявами DRESS є поява лихоманки, висипу на шкірі й ураження органів. DRESS може виникати в будь-якому віці, але середній вік початку хвороби в дітей становить 8-10 років. Латентний період у дорослих і дітей схожий: у середньому 3-4 тижні від початку приймання препарату, хоча можливі довші періоди для протисудомних засобів і коротші (кілька днів) – для антибіотиків.

Серед уражень шкіри найчастіше описуються макулопапульозний висип, еритродермія та набряк обличчя. У дітей частіше спостерігається ураження шкіри >50% площі поверхні тіла. Ураження слизових оболонок (порожнини рота та/або очей) спостерігається майже у чверті випадків. Найпоширенішими системними ознаками є лихоманка, ураження печінки, лімфаденопатія й еозинофілія; проте в 10-30% випадків системні прояви відсутні. Порівняно з дорослими в дітей частіше уражаються більш ніж 2 системи органів. Серед печінкових ускладнень переважають гепатит або холестаза. Про легеневі прояви (кашель, задишка, інтерстиційна пневмонія та/або плевральний випіт) повідомляли у 20% педіатричних серій, у дорослих відсоток трохи нижчий. Ураження нирок (гостре пошкодження нирок, ниркова недостатність та/або протеїнурія) частіше виникали в дорослих; частота уражень травного тракту (блювання, діарея, біль у животі, коліт, езофагіт, панкреатит) і серця (тахікардія, електрокардіографічні порушення, міокардит, кардіогенний шок) у дітей і дорослих приблизно однакова. Ураження серця зазвичай асоціюється зі значною смертністю. Неврологічні симптоми (сплутаність свідомості, судоми, дратівливість) частіше відзначалися в дітей віком до 6 років, особливо за наявності попередніх судомних розладів. Є повідомлення про менінгіт, енцефаліт і периферичну нейропатію. Іноді симптоми ураження важливих органів ледь помітні, що потребує високої пильності та проведення відповідних лабораторних тестів (амілаза, ліпаза,

тропонін), електрокардіографії, рентгенографії грудної клітки, комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії.

Характерною рисою, що виникає через кілька тижнів після початку лікування та відіграє вирішальну роль у розвитку та/або прогресуванні ускладнень, є реактивація вірусів герпесу, особливо вірусу герпесу-6 (HHV-6), цитомегаловірусу (CMV) та вірусу Епштейна – Барр (EBV). Реактивація CMV може асоціюватися з пневмонією, перитонітом, сепсисом, колітом, кишковою кровотечею, фульмінантним перебігом хвороби та смертю. Тривала реактивація EBV та HHV-6 може асоціюватися з подальшим виникненням аутоімунної хвороби. Показники реактивації HHV-6 майже однакові в дорослих і дітей; реактивація CMV та EBV у дітей рідкісна, а її вплив на прогноз невідомий.

Тривалість перебігу DRESS до одужання зазвичай становить 2-6 тижнів зі значною варіабельністю залежно від тяжкості, відповіді на лікування й ускладнень. Гострі ускладнення охоплюють тяжкі інфекції, побічні ефекти стероїдів, поліорганну недостатність і потребу інтенсивної терапії. Для перебігу DRESS притаманні різні епізоди повних або часткових загострень і рецидивів, незважаючи на скасування препарату, що спричинив хворобу. Причини загострень охоплюють: швидке зниження дози кортикостероїдів; введення нових препаратів або підвищення дози препарату, який раніше толерувався; реактивація вірусу; спонтанні форми без очевидної причини. Загострення, або спалахи, визначаються як повторна поява чи погіршення симптомів під час одужання, трапляються в 1,5-6,8% дітей, переважно під час скасування стероїдів. Рецидив визначається як новий епізод DRESS після цілковитого одужання внаслідок повторного впливу препарату, який спричинив DRESS, або іншого препарату; частота рецидивів у дітей становить 2,5%. Рецидиви частіше трапляються в дорослих, що пов'язано з вищими показниками реактивації вірусу. У дітей із загостреннями чи рецидивами зазвичай спостерігаються більше супутніх захворювань, частіші ураження органів і тяжчий перебіг.

Хоча загалом очікується повне одужання, можливі довгострокові (місяці – роки) ускладнення. Часто це аутоімунні хвороби (цукровий діабет 1-го типу, захворювання щитоподібної залози, алопеція, вітиліго, системний червоний вовчак, недостатність надниркових, аутоімунна гемолітична анемія та полігландулярний аутоімунний синдром 3-го типу), а також хронічні хвороби внутрішніх органів, рецидивні реактивації герпесвірусу, опортуністичні інфекції, побічні ефекти стероїдів, гіперчутливість до багатьох препаратів і психічні розлади. Систематичні огляди вказують на майже однакові показники ускладнень у дорослих і дітей (3-10%).

Клінічні й лабораторні показники	Бали	-1	0	1	2
Температура $\geq 38,5$ °C		ні/?	так		
Збільшення лімфатичних вузлів			ні/?	так	
Еозинофілія			ні/?		2
Кількість еозинофілів				700-1499/мкл	≥ 1500 /мкл
Кількість еозинофілів за умови лейкопенії (<4000)				10-19%	$\geq 20\%$
Атипові лімфоцити			ні/?	так	
Ураження шкіри					2
Висип >50% площі поверхні тіла			ні/?	так	
Висип, що нагадує DRESS			?	так	
Біопсія, що вказує на DRESS			так/?		
Ураження органів*			жоден	1 орган	≥ 2 органи
Печінка			ні/?	так	
Нирки			ні/?	так	
Легені			ні/?	так	
М'язи/серце			ні/?	так	
Підшлункова залоза			ні/?	так	
Інші органи			ні/?	так	
Одужання ≥ 15 днів		ні/?	так		
Оцінювання інших можливих причин			0	1	
Антинуклеарні антитіла (ANA)					
Гемокультура (посів крові)					
Серологічні тести на HAV/HBV/HCV					
Позитивна серологія на <i>Chlamydia</i> / <i>Mycoplasma pneumoniae</i>					
Позитивні інші серологічні тести або полімеразна ланцюгова реакція					
Жоден з тестів не є позитивним і ≥ 3 – негативні				так	
СУМА БАЛІВ		-4			9

Рис. 1. Критерії RegiSCAR для DRESS

Примітки: ? – невідомо; * за відсутності іншого пояснення. Інтерпретація результатів: сума балів <2 – відсутня DRESS; 2-3 – можлива DRESS; 4-5 – імовірна DRESS; >5 – достовірна DRESS.

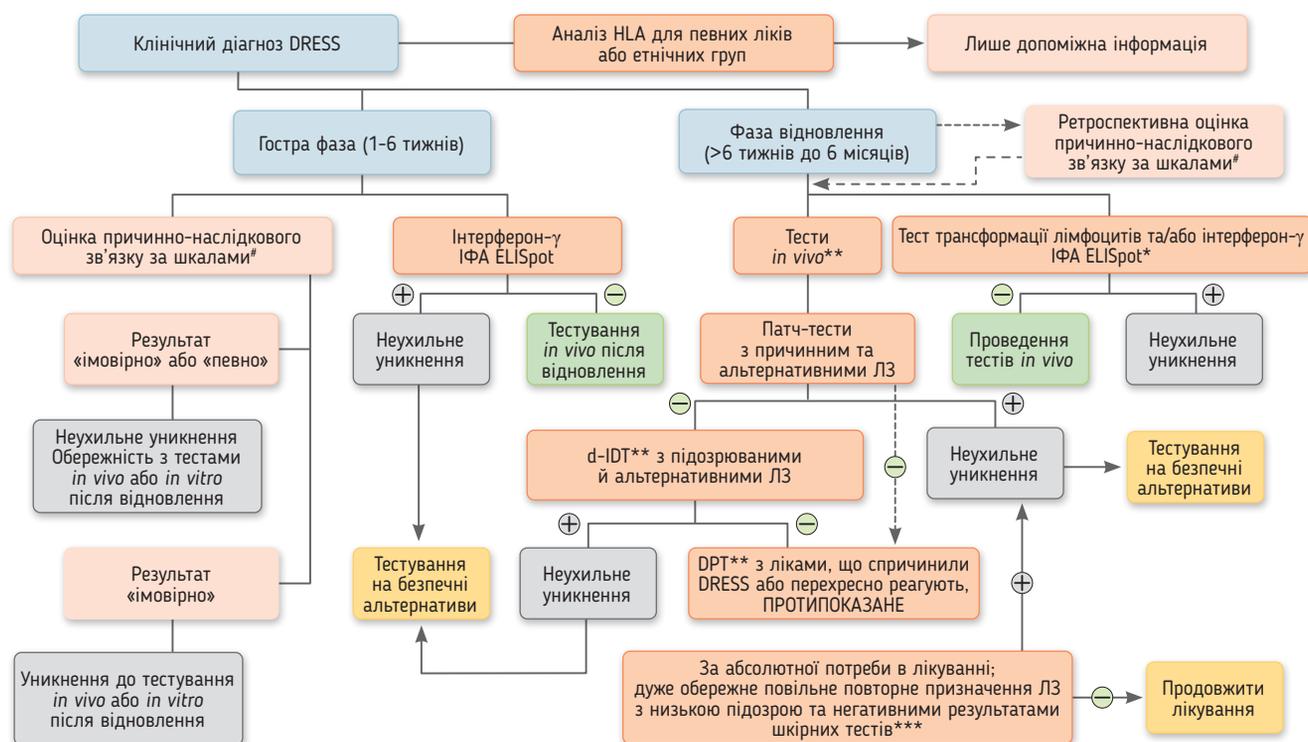


Рис. 2. Запропоновані методи обстеження для ідентифікації препарату, що спричинив DRESS, у дітей

Примітки: d-IDT – внутрішньошкірний тест з відкладеним зчитуванням; DPT – провокаційний тест на препарат; ІФА – імуноферментний аналіз.

Шкали оцінювання причинно-наслідкового зв'язку Всесвітньої організації охорони здоров'я – Упсальського центру моніторингу (WHO-UMC) або Наранхо.

* Для тестів *in vitro*: через ≥ 4 тижні після припинення приймання стероїдів; для тестів *in vivo*: через 3-6 місяців після одужання.

** Немовлятам і маленьким дітям рекомендується проводити IDT лише за потреби після ретельного розгляду кожного випадку.

*** Процедуру можна виконувати лише у високоспеціалізованих центрах через високий ризик рецидиву.



Рис. 3. Загальний підхід до ведення DRESS у дітей

ТАБЛИЦЯ 1. Рекомендації щодо діагностики та визначення причини DRESS у дітей
Рекомендація (сила рекомендації)
Діагноз і диференційний діагноз
1. Для діагностики DRESS у дітей рекомендується використовувати критерії RegiSCAR, доки не будуть розроблені спеціальні критерії для цієї вікової групи, але варто враховувати обмеження для педіатричних пацієнтів
а. Дітей з балом RegiSCAR ≥ 4 рекомендується вважати пацієнтами з DRESS і класифікувати за ступенем тяжкості 1, 2 чи 3 (табл. 3)
б. Дітей з балом RegiSCAR 2-3 рекомендується вважати пацієнтами з невизначеною формою між системною макулопапульозною екзантемою та DRESS – неоднозначна DRESS (табл. 3) – і включати до протоколу оцінювання й ведення з ретельним подальшим спостереженням (<i>сильна</i>)
2. Рекомендується провести детальне дослідження для диференційної діагностики інфекційних захворювань (включно з первинними інфекціями, спричиненими вірусом герпесу, що дуже поширені серед дітей) та інших станів: ревматологічні хвороби, синдроми цитокинового шторму, злоякісні новоутворення або інші шкірні побічні реакції на ліки (<i>сильна</i>)
Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку
1. Рекомендується використовувати шкалу Наранхо та/або шкалу Всесвітньої організації охорони здоров'я – Упсальського центру моніторингу (WHO-UMC) для оцінювання причинно-наслідкового зв'язку в гострій стадії (або під час ретроспективного оцінювання) із застереженнями щодо їхньої низької чутливості та певних недоліків (<i>сильна</i>)
Ідентифікація причини DRESS
1. Рекомендується проводити шкірні проби <i>in vivo</i> для ідентифікації препарату, що спричинив хворобу, косенсibilізації або неосенсibilізації та пошуку безпечних альтернатив
а. Тестування треба проводити щонайменше через 3-6 місяців після одужання від DRESS 1-3-го ступенів, щоб уникнути рецидиву та/або хибнонегативних результатів від тривалого застосування кортикостероїдів
б. За потреби тести можна провести раніше, але ризик рецидиву зростає
в. У неоднозначних випадках DRESS зі швидким одужанням тести <i>in vivo</i> можна провести через 6 тижнів (<i>сильна</i>)
2. Рекомендується провести перші патч-тести з усіма підозрюваними препаратами та для вибору альтернатив
а. Діти з ВІЛ-інфекцією можуть мати вищий ризик рецидиву під час патч-тестів (<i>сильна</i>)
3. Пропонується провести внутрішньошкірні тести з відкладеним зчитуванням (d-IDT) з підозрюваним ЛЗ, особливо антибіотиками, в разі негативних патч-тестів (<i>умовна</i>)
4. Рекомендується провести d-IDT з ЛЗ з низькою підозрою бути причиною DRESS та/або альтернативними ЛЗ, особливо антибіотиками, в разі негативних патч-тестів (<i>сильна</i>)
5. Пропонується провести тести <i>in vitro</i> , особливо тест трансформації лімфоцитів під час фази одужання й аналіз ELISpot під час гострої фази або фази одужання, для визначення ЛЗ, що спричинив хворобу, за технічної можливості (<i>умовна</i>)
6. Рекомендується не проводити провокаційних тестів з ліками (DPT), які сильно підозрюються як причина DRESS, або з перехресно реактивними ЛЗ (<i>сильна</i>)
7. Пропонується , щоб дуже потрібні ліки (особливо протитуберкульозні) з низькою підозрою бути причиною DRESS і негативними шкірними тестами призначалися повторно в спеціалізованих центрах за дуже обережним протоколом повторного введення після зважування переваг і ризику рецидиву (<i>умовна</i>)
8. Рекомендується провести повне діагностичне обстеження, включно з патч-тестами, d-IDT та тестами <i>in vitro</i> , в дітей з неоднозначним DRESS, які швидко одужали без прогресування та/або ускладнень. Обережний провокаційний тест можна провести з підозрюваним ЛЗ за умови негативних результатів зазначених тестів (<i>сильна</i>)
9. Пропонується провести тестування HLA для окремих етнічних груп для ліків з високим ризиком – карбамазепін, алопуринол і дапсон – як допоміжний, а не діагностичний тест (<i>умовна</i>)

ДІАГНОСТИКА

■ *Клінічний діагноз і диференційна діагностика*

Діагноз DRESS установлюється за характерними клінічними ознаками, лабораторними даними або діагностичними шкалами. Для виключення інших діагнозів використовується гістопатологія шкіри. Широко визнаними є діагностичні критерії DRESS Європейського реєстру тяжких шкірних побічних реакцій RegiSCAR і японські J-SCAR. Найчастіше використовуються критерії RegiSCAR (рис. 1); сумарна оцінка 2-3 означає «можлива DRESS», 4-5 – «імовірна DRESS», >5 – «достовірна DRESS». Така система оцінювання відображає тяжкість DRESS, «імовірні» та «достовірні» випадки представляють повний клінічний спектр хвороби. Настанови для дорослих і систематичні огляди педіатричних випадків як діагностичну для DRESS вважають суму балів ≥ 4 .

Критерії RegiSCAR, хоча й рекомендовані для тимчасового використання в дітей, не були валідовані для педіатричної практики та мають обмеження через

значні клінічні відмінності між дітьми й дорослими. Часті вірусні інфекції в дітей і схожість симптомів DRESS з іншими станами ускладнюють діагностику та ставлять під сумнів ефективність наявних критеріїв. Відсутність систематичних лабораторних тестів для виключення альтернативних діагнозів також обмежує достовірність діагностичних підходів.

ОЦІНЮВАННЯ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПРИЧИНИ DRESS

Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку важливе через високий ризик небезпечних для життя реакцій у разі повторного впливу лікарського засобу (ЛЗ), що спричинив реакцію, або перехресно реактивних ЛЗ. Ґрунтуючись на сучасних даних, робоча група розробила алгоритми для ідентифікації причини (рис. 2) та загального ведення DRESS у дітей (рис. 3), а також запропонувала відповідні рекомендації щодо діагностики та визначення причини DRESS (табл. 1).

Література

Kuyucu S., Blanca-Lopez N., Caubet J.C., Moral L., Sousa-Pinto B., et al. Clinical diagnosis and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children: an EAACI position paper. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2025 Jul; 36 (7): e70103. doi: 10.1111/pai.70103.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПЕРЕХОДУ НА БІЛАСТИН У ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНОЮ ХРОНІЧНОЮ СПОНТАННОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ (БАГАТОЦЕНТРОВЕ ВІДКРИТЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПАРАЛЕЛЬНИМИ ГРУПАМИ H₁-SWITCH)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічна кропив'янка (ХК) передбачає наявність уртикарних висипів, ангіоневротичного набряку або їх поєднання протягом більш ніж 6 тижнів. Підтип ХК, що виникає без очевидних тригерів, має назву хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК). ХСК, яка вражає до 1% населення світу, негативно впливає на стан здоров'я та якість життя, а також становить значний соціально-економічний тягар. ХСК є поширенішою, ніж хронічна індукована кропив'янка, за якої симптоми спричиняються змінами температури, сонячним випромінюванням, впливом тиску чи води, холінергічною реакцією тощо.

ВСТУП

Складний етіопатогенез ХСК полягає в крос-лінкінгу імуноглобуліну E (IgE), зв'язаного з високо-афінними рецепторами на поверхні опасистих клітин шкіри або базофілів, що призводить до вивільнення прозапальних медіаторів (гістаміну, фактора активації тромбоцитів, цитокінів). Ці медіатори спричиняють активацію чутливих нервових закінчень, вазодилатацію, екстравазацію плазми та залучення клітин до ділянок висипу. Симптоми ХСК переважно зумовлені дією гістаміну на H₁-рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах, що призводить до утворення уртикарних висипів, а також впливом на чутливі нервові закінчення, що зумовлює нейрогенний свербіж. У більшості випадків ХСК триває протягом 2-5 років, а у 20% пацієнтів – понад 5 років. Згідно з міжнародними рекомендаціями метою лікування ХСК є повний контроль симптомів і нормалізація якості життя пацієнтів.

Стандартним методом лікування ХСК є безперервне застосування H₁-антигістамінних препаратів (H₁-АГП), проте повного усунення симптомів досягають менш ніж у 50% випадків. Залежно

від хімічної структури H₁-АГП поділяють на трициклічні та піперазинові/піперидинові препарати. Порівняно з АГП першого покоління неседативним H₁-АГП другого покоління властивий кращий профіль безпеки (навіть у разі застосування вищих доз), тому ці препарати дедалі частіше розглядають як терапію першої лінії для полегшення симптомів ХСК. Для пацієнтів з недостатньою відповіддю на стандартну дозу H₁-АГП другого покоління міжнародні рекомендації передбачають підвищення дози до чотириразової та/або додавання блокатора IgE омалізумабу або циклоспорину. Слід зауважити, що збільшення дози H₁-АГП підвищує ризик побічних ефектів. Навіть H₁-АГП другого покоління, незважаючи на кращий профіль безпеки завдяки меншій проникності крізь гематоенцефалічний бар'єр порівняно з першим поколінням, можуть спричиняти сонливість, седацію, втомлюваність і головний біль, значно знижуючи працездатність та якість життя пацієнтів з ХСК. У зв'язку з цим пошук оптимальної терапії для ефективного контролю симптомів ХСК без негативного впливу на якість життя є надзвичайно важливим.

Біластин являє собою неседативний піперазиновий H₁-АГП другого покоління, схвалений

у 90 країнах світу для лікування кропив'янки й алергічного риніту. Для дорослих рекомендована доза становить 20 мг 1 р/добу. Порівняно з плацебо застосування біластину значно покращує симптоми вже на ранніх етапах лікування (через 1-3 дні). Застосування біластину забезпечує кращий контроль симптомів на початкових стадіях лікування та низьку частоту побічних ефектів, тому перехід на біластин може бути ефективною альтернативою для ведення пацієнтів з ХСК, які не відповідають на стандартні дози H_1 -АГП другого покоління.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У цьому матеріалі описано багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження IV фази за участю пацієнтів з ХСК, які не відповідали

на лікування стандартними дозами H_1 -АГП другого покоління, крім біластину. Учасників було рандомізовано в групи переходу на біластин (20 мг/добу) або подвоєння дози попереднього H_1 -АГП протягом 7 днів. Первинною кінцевою точкою вважали середню загальну оцінку симптомів (TSS) на 5-7-й день лікування, вторинними кінцевими точками – зміну оцінки за Епвортською шкалою сонливості порівняно з вихідним рівнем, оцінку за шкалою активності кропив'янки (UAS), зміну якості життя тощо. Середній вік учасників групи подвійної дози H_1 -АГП становив $52,3 \pm 18,4$ року, учасників групи біластину – $49,4 \pm 18,0$ року. До H_1 -АГП, які найчастіше приймали пацієнти дослідження, належали олопатадину гідрохлорид, лоратадин, епінастину гідрохлорид, лупатадину фумарат, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, бепотастину бесилат, цетиризин, ебастин (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Препарати, які вживали учасники дослідження до його початку

	Група подвійної дози H_1 -АГП, n=64	Група переходу на біластин, n=64
Препарати, які вживали учасники дослідження до його початку, n	Трициклічні препарати	26
	Олопатадину гідрохлорид	11
	Лоратадин	3
	Епінастину гідрохлорид	3
	Лупатадину фумарат	9
	Дезлоратадин	0
	Піперазинові похідні	38
	Фексофенадин	10
	Левоцетиризин	9
	Бепотастину бесилат	16
	Цетиризин	1
	Ебастин	2
Прихильність до лікування, n (%)	$\geq 80\%$ прийнятих доз	64 (100)
		62 (96,9)

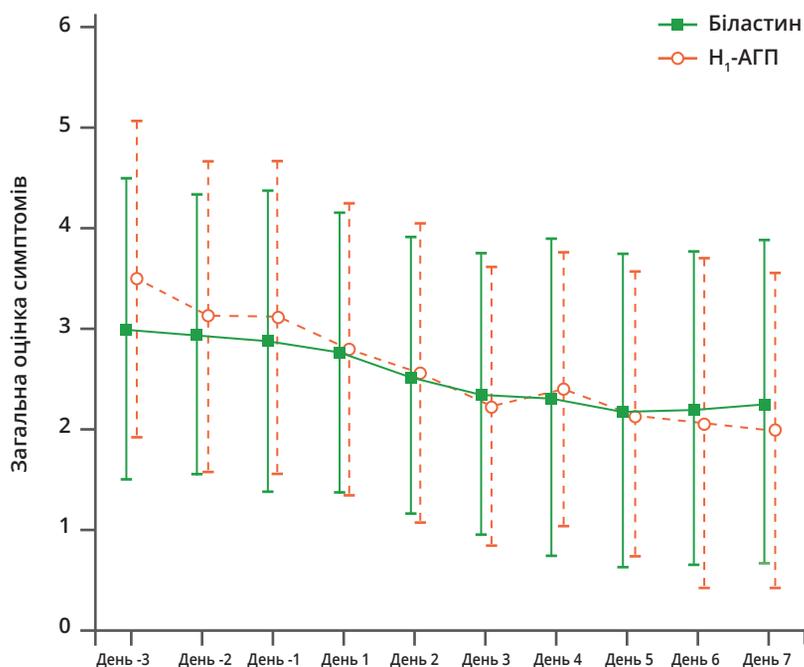


Рис. Динаміка загальної оцінки симптомів ХСК у групах подвоєної дози H_1 -АГП та переходу на біластин

РЕЗУЛЬТАТИ

Зміни загальної оцінки симптомів продемонстрували, що перехід на біластин був не менш ефективним, аніж подвоєння дози стартового H_1 -АГП. Через 5-7 днів після початку лікування загальна оцінка симптомів знизилася до 0 в 11,3% пацієнтів групи переходу на біластин і в 7,8% пацієнтів групи подвійної дози H_1 -АГП (рис.). Додатковий аналіз показав, що отримані результати не залежали від статі пацієнтів.

Оскільки було продемонстровано не меншу ефективність біластину порівняно з подвоєнням дози іншого H_1 -АГП за середньою загальною оцінкою симптомів через 5-7 днів після початку лікування, було проаналізовано зміни оцінки за Епвортською шкалою сонливості. Хоча обидві тактики продемонстрували зіставний результат, було з'ясовано, що для пацієнтів з оцінкою ≥ 8 за тестом контролю кропив'янки перехід на біластин може бути доцільнішим у контексті зменшення сонливості.

Для біластину й подвійних доз H_1 -АГП другого покоління не було виявлено різниці за динамікою оцінки за шкалою кропив'янки та якістю життя.

Що стосується безпеки, то тяжких побічних явищ будь-якого виду лікування зафіксовано не було. У групі подвійних доз H_1 -АГП побічні реакції виникли в 7,8% учасників, а в групі переходу на біластин – у 4,7% учасників. Сонливість, слабкість, сухість у роті, головний біль і запаморочення, потенційно пов'язані з H_1 -АГП, спостерігалися в 5 осіб групи подвоєння доз (8 проявів) та у 2 осіб групи переходу на біластин (3 прояви) (табл. 2).

Отже, це клінічне дослідження надало переконливі докази безпеки та не меншої ефективності переходу з одного H_1 -АГП на інший (біластин) порівняно з подвоєнням дози H_1 -АГП другого покоління в пацієнтів з ХСК, рефрактерних до стандартної дози H_1 -АГП.

ОБГОВОРЕННЯ

Загалом для пацієнтів з рефрактерною ХСК першим кроком у рекомендованому алгоритмі лікування є підвищення дози H_1 -АГП, але як альтернативна терапевтична стратегія розглядається перехід на інший H_1 -АГП. У цьому багатоцентровому відкритому рандомізованому порівняльному дослідженні з паралельними групами (H1-SWITCH) пацієнтів з ХСК, рефрактерних до H_1 -АГП (окрім біластину), було рандомізовано у дві групи: групу подвоєння дози вихідного препарату та групу переходу на біластин, по 64 пацієнти в кожній. Як основну кінцеву точку було обрано загальну оцінку симптомів, а як найважливішу вторинну кінцеву точку – оцінку за Епвортською шкалою сонливості. Отримані дані свідчать, що в контексті загальної оцінки симптомів ХСК ефективність переходу на біластин є не меншою, ніж подвоєння дози H_1 -АГП. За Епвортською шкалою сонливості статистично значущої переваги біластину продемонстровано не було, але показники в обох групах були майже однаковими, що свідчить про порівнянню ефективність обох підходів до терапії. Відмінностей за статтю в ефективності біластину виявлено не було.

Біластин, ключовий препарат у цьому дослідженні, є похідним піперазину, неседативним H_1 -АГП другого покоління, схваленим для лікування кропив'янки й алергічного риніту. Клініко-фармакологічне дослідження із застосуванням позитронно-емісійної томографії показало, що одноразове пероральне вживання біластину в дозі 20 мг не призводило до зв'язування цього препарату з H_1 -рецепторами в головному мозку.

Дослідження ORBIT (Original Real-world cases of Bilastine In Treatment), яке вивчало питання складних для лікування випадків ХСК, показало, що щоденний прийом біластину (10 мг для дітей, 20 мг для дорослих/підлітків) добре переноситься та є

ТАБЛИЦЯ 2. Поширеність основних побічних ефектів у групах дослідження

	Група подвійної дози H_1 -АГП, n=64	Група переходу на біластин, n=64
Щонайменше один побічний ефект, n (%)	5 (7,8)	3 (4,7)
Кількість побічних ефектів, n	9	5
Атопічний дерматит, n (%)	1 (1,6)	0 (0,0)
Нудота, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)
Сонливість, n (%)	4 (6,3)	1 (1,6)
Утомлюваність, n (%)	2 (3,1)	0 (0,0)
Сухість у роті, n (%)	1 (1,6)	0 (0,0)
Головний біль, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Запаморочення, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)
Кропив'янка, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)

Примітка. Курсивом виділені побічні ефекти, що пов'язані із застосуванням H_1 -АГП.

ефективним у довготривалому контролі ХСК й індукованої кропив'янки. У разі рефрактерної ХСК рішення щодо використання біластину ґрунтувалося на його неседативних властивостях, економічній доцільності, відмінному профілі безпеки та відсутності імуносупресивних ефектів.

Додатковий аналіз виявив тенденцію до вираженішого зниження загальної оцінки симптомів у групі подвійної дози H_1 -АГП у пацієнтів з оцінкою за тестом контролю кропив'янки <8 балів, тобто в пацієнтів з гіршим контролем симптомів перевагу може мати подвоєння дози H_1 -АГП, а не перехід на біластин. Водночас у ході порівняння двох груп за шкалою активності кропив'янки за останні 7 днів істотних відмінностей між групою переходу на біластин і групою подвоєної дози H_1 -АГП виявлено не було. Ці дані дають змогу зробити висновок, що перехід на біластин є не менш ефективним, аніж терапія подвійною дозою H_1 -АГП у пацієнтів з рефрактерною ХСК, навіть якщо оцінювати ефективність за іншими показниками, крім загальної оцінки симптомів.

В обох групах відзначалося зіставне покращення якості життя (зниження оцінки за опитувальником DLQI приблизно на 2,5 бали від початкового рівня). При оцінюванні якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, було виявлено, що біластин (20 мг) продемонстрував ефективність, подібну до такої левоцетиризину (5 мг), в аспекті зменшення загального дискомфорту та порушень сну, пов'язаних з ХСК. Схожі дані було отримано в ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів з ХСК, у якому через 24 тижні лікування біластином було зафіксовано значне покращення якості життя порівняно з початковим показником.

Згідно з попередніми дослідженнями в пацієнтів з ХСК довготривале (протягом 52 тижнів) лікування біластином у дозі 20 мг 1 р/добу виявилось безпечним і добре переносилося. У цьому дослідженні теж не було зафіксовано жодного випадку серйозних небажаних явищ, пов'язаних із впливом на центральну нервову систему. Оцінка за Епвортською шкалою сонливості не продемонструвала переваг переходу на біластин над подвоєнням дози H_1 -АГП. Імовірно, ця шкала може не бути належним інструментом

для оцінювання сонливості внаслідок застосування H_1 -АГП і в цій ситуації потрібний специфічніший показник. Однак варто зазначити, що в групі переходу на біластин спостерігалось менше випадків сонливості та загалом менше побічних реакцій, пов'язаних з підвищенням дози H_1 -АГП. Крім того, при стратифікації за результатом тесту контролю кропив'янки чисельне зменшення оцінки за Епвортською шкалою сонливості в групі біластину було вираженішим у випадках із кращим контролем симптомів (≥ 8 балів). Це свідчить про те, що перехід на біластин – менш седативну альтернативу – може мати більше переваг стосовно безпеки для пацієнтів з помірно контрольованими симптомами.

Типові для H_1 -АГП побічні ефекти – сонливість і втома – відзначалися в 7,8% пацієнтів групи подвійної дози H_1 -АГП та в 3,1% учасників групи переходу на біластин. Це узгоджується з результатами попереднього дослідження тих самих авторів, у якому сонливість при застосуванні біластину була зафіксована лише у 2 зі 197 пацієнтів з ХСК (1,0%), що значно нижче, ніж у клінічних дослідженнях інших H_1 -АГП другого покоління.

ВИСНОВКИ

Досвід цього дослідження підкреслює важливість урахування всіх можливих побічних реакцій при призначенні терапії H_1 -АГП, а також необхідність формування клінічних рекомендацій щодо відповідної стратегії їх лікування та профілактики.

Загалом це було перше рандомізоване контрольоване дослідження, котре оцінювало ефективність і безпеку переходу на біластин порівняно з подвоєнням дози H_1 -АГП у пацієнтів з ХСК, у яких симптоматика зберігалася після приймання звичайних доз H_1 -АГП другого покоління, крім біластину. Оскільки ефективність біластину не поступалася ефективності подвоєної дози H_1 -АГП, а в жодній із груп дослідження не спостерігалось серйозних небажаних реакцій, варто вважати, що перехід на біластин забезпечує такі самі ефективність і безпеку, як і терапія подвоєною дозою H_1 -АГП. Для оцінювання довгострокових клінічних результатів потрібні подальші дослідження.

Література

Fukunaga A, Kakei Y, Murakami S, et al. Efficacy and safety of switching to bilastine, an H_1 -antihistamine, in patients with refractory chronic spontaneous urticaria (H_1 -SWITCH): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group comparative study. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1441478. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441478.

МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБЛЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ARIA-EAACI 2024-2025: ВІД ДОКАЗОВИХ СТРУКТУРОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЦИФРОВИХ АЛГОРИТМІВ СПІЛЬНОГО ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Алергічний риніт (АР) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань, часто поєднане з астмою та кон'юнктивітом. Він знижує якість життя, впливає на соціальне функціонування, навчання та працездатність, спричиняючи значні економічні витрати. АР потребує персоналізованого підходу через великі індивідуальні відмінності в досвіді, переконаннях і цінностях пацієнтів.

Ініціатива ARIA почалася 1999 року з моделі доказової медицини Shekelle, згодом еволюціонувавши до методології GRADE. Настанови ARIA 2010 та 2016 років створили алгоритми медикаментозного лікування, але без цифровізації. У 2019 році вперше запропоновано персоналізовану цифрову допомогу на підставі реальних даних MASK-air.

ARIA-EAACI 2024-2025 формулює рекомендації через GRADE EtD-фреймворк (Evidence-to-Decision framework) – систематичний підхід до створення рекомендацій за 12 критеріями. Докази базуються не лише на рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), а й на даних безпосередньо від пацієнтів, що відображають реальну клінічну практику.

Інноваційність ARIA-EAACI 2024-2025 полягає в створенні персоналізованих цифрових алгоритмів для впровадження в застосунки (наприклад, MASK-air – медичний пристрій класу IIa). Це дає можливість розширення прав пацієнтів і гнучкості оновлень у концепції «живих» рекомендацій. Цей документ представляє методологію розроблення ARIA 2024-2025 та обґрунтування створення цифрових алгоритмів (таб.).

ARIA-EAACI 2024-2025: ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНІ, ЦИФРОВІ, ШІ-АСИСТОВАНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

▣ **Розширення прав пацієнтів**

Настанова ARIA-EAACI 2024-2025 розробляється з орієнтацією на пацієнта на всіх етапах:

- пацієнти з АР залучені до складу розробників рекомендацій;
- клінічні питання сформульовано на підставі досліджень з даними безпосередньо від пацієнтів (MASK-air) і ШІ-аналізу популярних онлайн-запитів про АР;
- використання EtD-фреймворку означає, що рекомендації базуються не лише на ефективності втручання, а й на цінностях пацієнтів, прийнятності лікування (зокрема задоволеності препаратами та швидкості настання ефекту);
- враховується реальна поведінка пацієнтів: наприклад, у рекомендаціях щодо інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) враховується стероїдофобія. Враховано також, що більшість пацієнтів використовують препарати за потреби, а не регулярно – це підтверджено даними MASK-air, а РКД не виявили суттєвих відмінностей між режимами;
- результатом стануть алгоритми ведення, впроваджені в мобільний застосунок, доступний пацієнтам.

ТАБЛИЦЯ. Короткий огляд інноваційних підходів, які були використані при розробленні рекомендацій ARIA-EAACI 2024-2025

Завдання	Класичні підходи, що застосовуються в рекомендаціях ARIA-EAACI 2024-2025	Інноваційні підходи, що застосовуються в рекомендаціях ARIA-EAACI 2024-2025
Формулювання питань до клінічних настанов	Визначення попередніх питань щодо керівних принципів. Формулювання питань експертами	Визначення питань на підставі даних, наданих безпосередньо пацієнтами (застосунок MASK-air). Визначення питань, поставлених інтернет-користувачами під час онлайн-пошуку, за допомогою ШІ. Безпосереднє формування питань за допомогою інструментів ШІ
Визначення результатів	Визначення результатів експертами	Визначення результатів за допомогою інструментів ШІ
Завершення розроблення систем «від доказів до рішень»		
Бажані та небажані ефекти	Використання доказів із систематичних оглядів (РКД)	Використання даних фармаконагляду
Цінності	Використання доказів із систематичних оглядів цінностей і переваг	Оцінювання користі на підставі даних, отриманих безпосередньо від пацієнтів (застосунок MASK-air) [дослідження, включене до систематичного огляду цінностей і переваг]
Ресурси й економічна ефективність	Використання даних з наукової літератури та звітів про оцінювання технологій охорони здоров'я	Оцінювання непрямих витрат на підставі даних, отриманих безпосередньо від пацієнтів (застосунок MASK-air). Опитування експертів ARIA щодо вартості ліків
Доступність		Опитування експертів ARIA щодо доступності ліків. Систематичний розгляд ліків, включених до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ
Прийнятність	Використання даних з наукової літератури (наприклад, щодо початку дії)	Використання прямих даних пацієнтів (застосунок MASK-air) для оцінювання дотримання режиму лікування, частоти супутнього приймання ліків і задоволеності лікування різними препаратами
Планетарне здоров'я	Зазвичай не враховується в клінічних настановах	Врахування питання планетарного здоров'я
Врахування мультиморбідності		Врахування мультиморбідності при розгляді підгруп
Створення алгоритмів лікування	Вже запропоновано в попередніх версіях ARIA	Створення та впровадження цифрових алгоритмів у процесі, що підтримується ШІ, за участю багатодисциплінарної команди

Примітки. ШІ – штучний інтелект; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Цифровізація

Цифровізація – основа ARIA-EAACI 2024-2025: висновки та гіпотези, отримані в результаті досліджень з використанням даних mHealth, дали змогу сформулювати питання для клінічних настанов, прямі дані про пацієнтів використовують як джерело доказів, а алгоритми лікування оцифрують.

Дослідження доступних mHealth-застосунків для AP показало, що MASK-air (медичний пристрій класу IIa) доступний у найбільшій кількості країн, має найбільше наукових публікацій та є одним з небагатьох, який враховує коморбідність з астмою.

MASK-air доступний у 30 країнах, використовується понад 40 000 пацієнтів (>700 000 днів використання).

MASK-air включає щоденне оцінювання впливу симптомів риніту й астми через валідовані візуальні аналогові шкали (ВАШ). Користувачі вносять щоденні медикаменти й оцінюють задоволеність лікуванням. Застосунок також містить опитувальники CARAT, WPAI-AS та EQ-5D. Доступні щоденні прогнози концентрацій пилку та забруднення повітря в радіусі 10 км для геолокалізованих пацієнтів у Європі.

Використання ШІ

ШІ допоміг у розробленні ARIA-EAACI 2024-2025: зокрема, чат-бот на основі великої мовної моделі був запропонований для класифікації онлайн-запитів на пошук за тими, що містять питання, пропозиції питань для клінічних настанов і пропозиції потенційно релевантних результатів. Окрім того, ШІ було використано для підтримки систематичного огляду цінностей і вподобань пацієнтів з AP. Планується використання ШІ для написання резюме простою мовою та розроблення цифрових алгоритмів.

ФОРМУВАННЯ ГРУПИ

До складу групи ARIA, яка бере участь у програмі ARIA-EAACI 2024-2025, входять керівний комітет, група з розроблення клінічних настанов, група з перегляду ARIA та молодші члени ARIA.

Група експертів ARIA (30 фахівців) відповідає за формулювання та пріоритизацію питань, участь у зустрічах, оцінювання доказів, формулювання рекомендацій, написання звіту й поширення клінічних настанов.

Робочу групу сформовано з огляду на: різні профілі (алергологи, оториноларингологи, педіатри, сімейні лікарі, фармацевти, пацієнти, методологи, ШІ-експерти), репрезентативність за статтю, віком і країною, >50% членів без конфлікту інтересів. Усі члени групи пройшли сертифікацію з розроблення клінічних настанов.

Також було запрошено групу з перегляду ARIA (включно із членами з країн із низьким і середнім рівнями доходу) та молодших членів ARIA до участі в певних завданнях з розроблення клінічних настанов.

РОЗРОБЛЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРІОРИТЕТНОСТІ КЛІНІЧНИХ ПИТАНЬ

У настанові ARIA-EAACI 2024-2025 використано кілька підходів для формулювання клінічних питань, включно з пацієнт-орієнтованими. Розроблені питання потім пріоритизували для вибору тих, стосовно яких формулюватимуть рекомендації.

▣ **Розроблення цільових питань для клінічних настанов**

На підставі наявних знань: питання з попередніх рекомендацій ARIA (лікар-орієнтований підхід)

Узято всі питання щодо фармакологічного та нефармакологічного лікування АР, на які було надано відповіді в рекомендаціях ARIA 2010, 2016 років і клінічних настановах США.

Висновки експертів: питання від членів групи (підхід, орієнтований на ключових лідерів думки)

Опитано членів робочої групи щодо релевантних питань про лікування АР, уникаючи дублювання з попередніми рекомендаціями та дослідженнями MASK-air.

Використання даних, отриманих від пацієнтів: питання з досліджень MASK-air (пацієнт-орієнтований підхід)

Два методологи проаналізували всі дослідження з даними MASK-air і сформулювали питання на підставі ключових висновків і гіпотез, що відображають щоденну практику та досвід пацієнтів.

Підтримка ШІ в розробленні питань (пацієнт-орієнтований підхід)

Для відображення потреб пацієнтів використано ШІ. Популярні запити про АР (Google Trends) класифіковано через ChatGPT 4.0, релевантні питання вручну перетворено на питання для клінічних настанов. Також було запропоновано ChatGPT 4.0 узяти на себе роль пацієнта чи медичного працівника та сформулювати потенційно релевантні питання для клінічних настанов.

▣ **Пріоритетність питань, що містяться в клінічних настановах**

Члени групи оцінювали пріоритетність кожного питання за шкалою від 1 до 9 (9 – найвищий пріоритет). Для пріоритизації потрібна була середня оцінка $\geq 6,3$ або медіана ≥ 7 . Із 89 унікальних питань 39 визнано пріоритетними. Непріоритетні надіслано групі з перегляду ARIA, яка рекомендувала додати ще 3 питання.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА ПРІОРИЗАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для формулювання рекомендацій клінічних настанов потрібно оцінити втручання з погляду їхніх бажаних і небажаних ефектів. Це передбачає оцінювання впливу втручань на низку заздалегідь обраних результатів (в ідеалі не більш ніж 7).

У настанові ARIA-EAACI 2024-2025 потенційно релевантні результати визначено через: пропозицію співголів, ШІ-моделі, пропозиції членів групи, систематичний огляд цінностей пацієнтів. Для кожного результату створено дескриптори з описом симптомів, часових меж, тестування та наслідків, щоб забезпечити спільне розуміння. Потім члени групи оцінили пріоритетність результатів за шкалою від 1 до 9.

Із 28 результатів виділили 5 найпріоритетніших: носові симптоми, погіршення якості життя, очні симптоми, загальні симптоми та серйозні побічні ефекти (ПЕ). Оскільки це включало лише один небажаний ефект, додано шостий результат – будь-які ПЕ (другий за пріоритетністю небажаний ефект).

АКЦЕНТ НА РІЗНИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

▣ **Вікові групи**

Для кожної рекомендації надаються окремі міркування щодо дітей. Проаналізовано систематичні огляди з ефективності та безпеки лікування АР виключно в педіатричній популяції. За даними MASK-air,

контроль АР у підлітків і дорослих подібний. Натомість в осіб віком >75 років можливі відмінності, попри відсутність доступних доказів.

▣ **Стать**

Стать впливає на здоров'я в розрізі розгляду алергічних захворювань (профілактику, скринінг, діагностику та лікування), особливо в період статевого дозрівання й вагітності. Однак більшість досліджень не надають даних про ефект утручань залежно від статі, тому потрібно більше інформації для включення гендерних аспектів у клінічні настанови.

▣ **Пацієнти з коморбідною астмою та/або кон'юнктивітом**

Найвні докази, що АР окремо й АР + астма – це два різні фенотипи (дослідження MeDALL і дані MASK-air). Тому в настанові надаються окремі міркування для пацієнтів з астмою, де це обґрунтовано.

Дані MASK-air та їх підтвердження в канонічних епідеміологічних дослідженнях виявили відмінності між АР окремо й АР + кон'юнктивітом: очні симптоми частіші при АР + астмі, пов'язані з тяжкістю носових симптомів, важливі при тяжкій астмі. Це вказує, що кон'юнктивіт слід розглядати як окреме захворювання при АР або АР + астмі та включати його до мультиморбідного фенотипу. Проте для включення цього фенотипу до клінічних настанов потрібні додаткові дані.

ОТРИМАННЯ ДОКАЗІВ ДЛЯ ЕТД-ФРЕЙМВОРКІВ (СИСТЕМ «ДОКАЗИ ДЛЯ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ»)

Рекомендації генеруються через EtD, які включають 12 стандартних критеріїв: пріоритетність проблеми, бажані/небажані ефекти, надійність доказів, цінності та переваги, баланс ефектів, необхідні ресурси, достовірність доказів щодо необхідних ресурсів, економічна ефективність, справедливість, прийнятність і здійсненність. У настанові ARIA-EAACI 2024-2025 додано тринадцятий критерій – планетарне здоров'я.

▣ **Бажані та небажані ефекти втручань**

Парні й мережеві метааналізи РКД

Через недостатність доказів щодо порівняльної ефективності та безпеки фармакологічного лікування АР проведено систематичні огляди з парними або мережевими метааналізами. Заплановано було розгляд 6 систематичних оглядів РКД, що порівнюють бажані та небажані ефекти інтраназальних і пероральних препаратів у дорослих і дітей. У дітей докази обмеженіші, ефективність лікування АР у дітей, здається, не така висока, як у дорослих.

З іншого боку, метааналіз, у якому порівнювали інтраназальні та пероральні препарати, надав докази того, що інтраназальні препарати є ефективнішими за пероральні (антигістамінні або антилейкотрієнові).

Відмінності в частоті небажаних ефектів (будь-який ПЕ, другий за пріоритетністю небажаний ефект або серйозний ПЕ) були незначними для більшості порівнянь між окремими препаратами чи різними класами препаратів.

Дані фармаконагляду

Через обмеження РКД у реєстрації ПЕ (мала кількість учасників, короткий період спостереження, обмежені критерії залучення) проаналізовано базу даних Vigibase (найбільша база фармаконагляду ВООЗ) для виявлення найпоширеніших ПЕ. Для кожного ПЕ розраховано відповідний коефіцієнт шансів повідомлення, щоб виявити ознаки непропорційного повідомлення. Наприклад, катаракта та глаукома диспропорційно частіше повідомлялися для ІНКС порівняно з інтраназальними антигістамінними препаратами (ІНАГП).

▣ **Цінності**

Медичні втручання зазвичай мають як користь, так і шкоду. Цінності відображають відносну важливість, яку пацієнти надають конкретним перевагам і ризикам.

Проведено систематичний огляд цінностей пацієнтів з АР, який показав:

- пацієнти цінують ефективність утручань більше, ніж ПЕ;
- пацієнти вважають носові симптоми (особливо носову обструкцію) такими, що мають найбільший вплив.

Одне з досліджень, яке ґрунтувалося на даних MASK-air, розраховувало корисність у різних європейських країнах залежно від рівня контролю риніту та наявності астми. Результати узгоджувалися з опитуванням членів ARIA.

▣ **Необхідні ресурси й економічна ефективність**

Глобальне опитування щодо вартості медикаментів

Вартість препаратів істотно відрізняється між країнами та змінюється із часом (поява генериків, безрецептурний статус). Проведено опитування експертів ARIA щодо доступності та найнижчої вартості окремих препаратів у їхніх країнах.

Дані MASK-air щодо непрямих витрат, пов'язаних з контролем риніту

Використано дані MASK-air для оцінювання непрямих витрат від втрати продуктивності при поганому контролі риніту. MASK-air включає валідований опитувальник WPAI:AS, що вимірює вплив алергії на прогули та присутність на роботі без продуктивної діяльності. Середній показник порушення працездатності: 4,6% для тижнів з хорошим контролем, 27,7% – із частковим, 60,7% – з поганим.

Оцінювання витрат і корисності на підставі звітів про оцінювання медичних технологій і даних MASK-air

Через брак сучасних досліджень економічної ефективності лікування АР використано дані про вартість з опитування експертів ARIA та дані корисності зі звітів про оцінювання медичних технологій або дані MASK-air про рівні ВАШ EQ-5D для кожного методу лікування.

▣ **Доступність**

Глобальне опитування щодо доступності ліків

Щоб оцінити міждержавні відмінності в доступності ліків для лікування АР, ми провели опитування експертів ARIA щодо доступності окремих ліків у їхніх країнах.

Перелік основних лікарських засобів ВООЗ

Оцінено препарати для АР, включені до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ. У цьому переліку є лише інтраназальний будесонід, пероральний лоратадин та інтраназальний ксилометазолін. Згідно з інформацією місцевих експертів лікарські засоби, включені до цього переліку, надаються безплатно в деяких країнах з низьким рівнем доходу.

▣ **Прийнятність і здійсненність**

Оцінювання задоволеності пацієнтів лікуванням за даними MASK-air

Задоволеність лікуванням – окремий результат, відмінний від якості життя та симптомів. MASK-air включає питання про задоволеність лікуванням риніту (за допомогою ВАШ 0-100) у щоденній анкеті. Проаналізовано дані задоволеності для кожного класу препаратів або окремих препаратів у монотерапії та комбінації. Побудовано багатофакторні регресійні моделі для порівняння різних препаратів за рівнем задоволеності (ВАШ).

Оцінювання використання комбінованої терапії за даними MASK-air

Порівняно різні препарати та класи за частотою використання в комбінації. Дослідження MASK-air показали: при комбінованій терапії пацієнти повідомляють про тяжчі симптоми. Це може пояснюватися тим, що пацієнти зазвичай збільшують уживання ліків, коли відчувають, що їхній стан не контролюється належним чином.

Оцінювання дотримання пацієнтами режиму лікування за даними MASK-air

РКД зазвичай оцінюють щоденне використання препаратів і потребують високої прихильності (здебільшого 70%). Однак два дослідження MASK-air показали, що більшість пацієнтів з АР не дотримуються режиму лікування – використовують препарати за потреби при симптомах. Проаналізовано дані MASK-air для порівняння прихильності до різних класів препаратів.

Швидкість початку дії ліків: короткий огляд доказів

Проведено короткий огляд швидкості настання дії препаратів для АР на підставі настанови ARIA 2019 року й інших джерел, включно з рекомендаціями Європейського агентства з лікарських

засобів (EMA). Докази про швидкість дії можуть походити з трьох типів досліджень: стандартних подвійно сліпих РКД III фази, досліджень у природних умовах і в камерах алергенної експозиції. ІНАГП діють протягом 5-30 хвилин, тоді як більшість ІНКС потребують годин, щоби проявити свою ефективність.

▣ **Планетарне здоров'я**

Концепція планетарного здоров'я підкреслює нерозривний зв'язок між здоров'ям людей і планети. Клінічні рекомендації дедалі більше потребують урахування цього виміру. ARIA-EAACI 2024-2025 урахує планетарне здоров'я, включивши відповідний критерій в EtD. Наприклад, у ході порівняння інтраназальних і пероральних препаратів розглядали аспекти глобального потепління залежно від різних типів пакування та місць виробництва.

ФОРМУЛЮВАННЯ СУДЖЕНЬ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, ОРІЄНТОВАНИХ НА ПАЦІЄНТА, ДЛЯ КОЖНОГО КЛІНІЧНОГО ПИТАННЯ

В EtD надаються докази для кожного критерію, щоб робоча група могла сформулювати судження. На підставі суджень за всіма критеріями група експертів видає рекомендацію щодо відповідного питання.

Робоча група ARIA-EAACI 2024-2025 проводила регулярні онлайн-засідання для формулювання суджень і рекомендацій. Шукали консенсус серед членів групи без конфлікту інтересів. За відсутності консенсусу проводили офіційне анонімне голосування (обмежене членами групи експертів, які не мали конфлікту інтересів).

Рекомендації за методологією GRADE характеризуються спрямованістю (оцінюванням переваг на користь втручання або їх відсутності) та силою рекомендації (сильна/умовна). Сильні рекомендації: втручання слід застосовувати до більшості пацієнтів. Умовні рекомендації: втручання може не застосовуватися до певних підгруп, допустима варіабельність практики. Рекомендації також інформують про достовірність доказів.

Після формулювання рекомендацій робоча група пропонує міркування щодо підгруп (діти, за потреби пацієнти з астмою), аспектів упровадження рекомендацій (наприклад, у країнах з низьким і середнім доходом), моніторингу, оцінювання та пріоритетних напрямів досліджень.

ВІД РЕКОМЕНДАЦІЙ ДО ДІЇ: СТВОРЕННЯ ЦИФРОВИХ АЛГОРИТМІВ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ

В ARIA-EAACI 2024-2025 буде запропоновано більше алгоритмів для різних сценаріїв щодо пацієнтів (наприклад, комбінації контрольовані/неконтрольовані й отримують лікування / не отримують), умов (наприклад, первинна медична допомога чи спеціалізована алергічна допомога) чи регіонів (наприклад, країни з низьким і середнім рівнями доходу або країни з високим рівнем доходу).

У рекомендаціях ARIA 2010/2016 розроблено алгоритм та електронну систему прийняття рішень, запрограмовану в MASK-air. Однак, оскільки MASK-air не був тоді медичним пристроєм класу IIa, цифрові алгоритми не впроваджено. У настанові ARIA 2024-2025 розроблені алгоритми будуть оцифровані та впроваджені в MASK-air.

ВИСНОВКИ

ARIA-EAACI 2024-2025 забезпечить значний прогрес у веденні пацієнтів з АР. Завдяки різним джерелам доказів ARIA-EAACI 2024-2025 прийме пацієнт-орієнтовану перспективу та сприятиме спільному прийняттю рішень. Формулювання рекомендацій повністю ґрунтується на методології робочої групи GRADE.

Розроблення настанови ARIA-EAACI 2024-2025 саме по собі сприятиме методологічним інноваціям: використання ШІ для підтримки формулювання питань або включення доказів з багатьох взаємодоповнювальних джерел. Як кінцевий продукт ARIA-EAACI 2024-2025 має на меті створення не тільки набору рекомендацій, а й цифрових алгоритмів управління, що будуть важливими для тривалої інтеграції цих клінічних настанов у повсякденну медичну практику.

Література

Bousquet J., Sousa-Pinto B., Vieira R.J., et al. Methodology for the development of the Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI 2024-2025 guidelines: from evidence-to-decision frameworks to digitalised shared decision-making algorithms. *Allergy*. 2025; 0: 1-27. doi: 10.1111/all.70100.



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фізіотрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

КЛЮЧОВІ ОНОВЛЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ARIA-EAACI 2024-2025 ЩОДО ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

Тепер, коли ви, шановні колеги, детально ознайомилися з методологією створення рекомендацій ARIA-EAACI 2024-2025, певен, що вам цікаво дізнатися, які саме клінічні питання розкриваються в оновленій настанові та які практичні висновки з них винесені для щоденної роботи. Тому дуже стисло зупинюся на трьох найважливіших аспектах, які будуть докладно розглянуті в наступному матеріалі.

1. Інтраназальні деконгестанти

Оновлені рекомендації ARIA чітко визначають обмежену роль інтраназальних деконгестантів у терапії пацієнтів з алергічним ринітом (АР). Підліткам і дорослим з АР не рекомендується застосовувати інтраназальні деконгестанти протягом тривалого часу (понад 5 днів) замість відсутності лікування. Особливо критичні ці обмеження для вагітних, дітей і літніх людей. Деконгестанти мають незначний позитивний вплив на носові й очні симптоми при АР, а їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком побічних ефектів, зокрема з розвитком медикаментозно-індукованого риніту.

2. Пріоритет комбінованої терапії ІНАГП + ІНГКС

Принциповою зміною стала рекомендація щодо застосування комбінації інтраназальних антигістамінних препаратів (ІНАГП) з інтраназальними глюкокортикостероїдами (ІНГКС). Пацієнтам з АР, у яких монотерапія навряд чи дасть змогу досягти значного поліпшення симптомів, рекомендується застосовувати ІНАГП + ІНГКС (як замість відсутності лікування, так і замість лише ІНГКС). Комбінація ІНАГП + ІНГКС ефективна для поліпшення всіх носових та очних симптомів, якості життя пацієнтів, є економічно ефективною й добре сприймається пацієнтами.

При виборі монотерапії рекомендується віддавати перевагу ІНГКС перед ІНАГП. ІНГКС загалом безпечні, економічно ефективні та добре сприймаються пацієнтами. Проте рішення щодо лікування АР повинні враховувати клінічну мінливість хвороби, цінності й уподобання пацієнтів, а також доступність різних режимів лікування.

3. Мометазону фуруат у складі комбінованої терапії

Оскільки комбіновані форми на основі флутиказону, незважаючи на їх реєстрацію, характеризуються обмеженою доступністю в роздрібних аптечних мережах, серед представлених на фармацевтичному ринку комбінованих препаратів раціональним вибором є мометазону фуруат у комбінації з олопатадину гідрохлоридом.

Мометазону фуруат демонструє високий рівень зв'язування з білками плазми (98-99%), що обмежує його системну дію та мінімізує ризик системних побічних ефектів за тривалого застосування. Препарат характеризується екстенсивним метаболізмом за участю CYP3A4 з формуванням неактивних метаболітів, що гарантує його безпечний профіль.

Олопатадину гідрохлорид не піддається екстенсивному метаболізму, виводиться переважно нирками в незміненому вигляді, що знижує ризик можливих лікарських взаємодій, а також він не інгібує основні ізоферменти цитохрому P450. Фармакокінетика комбінації олопатадину гідрохлориду з мометазону фуруатом при інтраназальному застосуванні є зіставною з такою при застосуванні їх у окремих монопрепаратах, що забезпечує прогнозований профіль ефективності та безпеки.

ЩО ДАЛІ?

Представлені вище окремі аспекти є лише частиною оновлених рекомендацій ARIA-EAACI 2024-2025. Повний текст містить докладний аналіз численних клінічних питань, які щоденно постають перед лікарями-практиками, а саме: коли та як використовувати конкретні ІНГКС, чи слід застосовувати комбінацію ІНГКС з інтраназальними деконгестантами, особливості ведення пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом, питання застосування системних АГП, роль альтернативних методів лікування. Кожне із цих питань супроводжується детальним обґрунтуванням рівня доказовості, аналізом співвідношення користі та ризиків, а також практичними рекомендаціями щодо впровадження в клінічну практику з огляду на різні клінічні сценарії й індивідуальні особливості пацієнтів. Тож очікуйте на ґрунтовний розбір повних рекомендацій у наступних матеріалах.

ПОМИЛУВАТИСЬ
КВІТАМИ?

РІАЛТРИС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

ПОБІГАТИ
З СОБАКОЮ?

ПРОГУЛЯНКА
У ПАРКУ?



ВІДЧУЙ АРОМАТ ЖИТТЯ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРИС (RYALTRIS).

Склад: 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуurato моногідрату еквівалентно мометазону фуurato 25 мкг; **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Комбінований протинабряковий засіб для місцевого застосування, який містить олопатадину гідрохлорид та мометазону фуurato. Олопатадин є антагоністом гістамінових H1-рецепторів. Антигістаміна активність олопатадину була підтверджена в ізольованих тканинах, на моделях тварин та у людей. Мометазону фуurato – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. **Показання.** Сезонний алергічний риніт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуurato або до інших компонентів препарату. Наявність неліквованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носової порожнини. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 впрорскування в кожен ніздрю 2 рази на добу. **Побічні реакції.** Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтрис у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку нервової системи: дисгевзія – часто; запаморочення, в'ялість, сонливість, тривожність, безсоння – нечасто. Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції дихальних шляхів – нечасто. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистяче дихання – нечасто. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасто. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасто. Після інтраназального застосування кортикостероїдів в окремих випадках можуть спостерігатися небажані явища, а саме: з боку імунної системи; алергічні реакції негайного типу (наприклад бронхоспазм, диспное), анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк; з боку органів зору: глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, катаракта, нечіткість зору. У довгостроковому клінічному дослідженні з безпеки (52 тижні лікування) 593 пацієнти з цілорічним алергічним ринітом повідомляли про такі побічні ефекти при застосуванні препарату Ріалтрис: алергічні реакції, кон'юнктивіт, дискомфорт в очах, діарея, нудота, запор, головний біль та втома. **Упаковка.** По 56, 120 або 240 доз у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону з дозуючим насосом-розпилювачем, закритим ковпачком, у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Регістраційне посвідчення:** UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1594 від 20.10.2025 **Термін дії реєстраційного посвідчення:** необмежений з 08.07.2025 **Заявник:** Гленмарк Спеціалті С.А., Швейцарія.

Інформація надається виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

glenmark

НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СПОНТАННОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – це опосередкована тучними клітинами хвороба шкіри, яка проявляється уртикарними висипаннями, ангіоневротичним набряком чи їх поєднанням, що тривають понад 6 тижнів. ХСК є поширеним станом і вражає близько 1% загальної популяції, причому в понад 80% пацієнтів вона триває більш ніж 1 рік. Приблизно в 40% пацієнтів ХСК має значний негативний вплив на якість життя; частими коморбідними станами є тривожність, депресія, розлади сну та сексуальна дисфункція.

ХСК нерідко має непередбачуваний перебіг і погано піддається фармакотерапії. H_1 -антигістамінні препарати (H_1 -АГП) 2-го покоління, котрі є першою лінією лікування, дають змогу досягти повного контролю над хворобою менш ніж у 10% пацієнтів. Близько 70% пацієнтів з антигістамінорезистентною ХСК не досягають повного контролю при лікуванні омалізумабом, препаратом другої лінії. Отже, існує нагальна потреба в розробленні нових ефективних методів лікування ХСК, що дадуть змогу досягти повного контролю хвороби, а також модифікувати її перебіг і сприяти тривалій ремісії після скасування препарату.

У цьому огляді представлено оновлену інформацію про сучасний стан розвитку методів лікування ХСК, у тому числі про новітні препарати, які перебувають на фінальних етапах розроблення та клінічних випробувань і невдовзі можуть бути впроваджені в лікарську практику, а також про потенційні терапевтичні мішені при ХСК.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХСК: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ВИКЛИКИ

Згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями 2022 року метою лікування ХСК є захист від виникнення уртикарного висипу й ангіоневротичного набряку [2]. Алгоритм фармакологічного лікування кропив'янки подано на рисунку. Для оцінювання контролю ХСК широко використовується УСТ (Urticaria Control Test; табл. 1), тоді як активність хронічної індукованої кропив'янки (ХІК) в умовах клінічних досліджень оцінюється за допомогою UAS7 (Weekly Urticaria Activity Score; табл. 2).

Повний (16 балів УСТ) та хороший контроль хвороби (12-15 балів УСТ) під час приймання H_1 -АГП 2-го покоління в стандартних і підвищених дозах може бути досягнений приблизно в 7 та 21% пацієнтів відповідно [11]. Близько 30% пацієнтів з ХСК, рефрактерною до антигістамінів

ТАБЛИЦЯ 1. Тест для оцінювання контролю за перебігом кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT). Адаптовано з Weller K., et al. (2014)

1. Як сильно Ви страждали від фізичних симптомів кропив'янки (свербіж, висипання/пухирі, набряклість) за останні 4 тижні?				
<input type="checkbox"/> Дуже сильно (0)	<input type="checkbox"/> Значно (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Трохи (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім ні (4)
2. Наскільки сильно кропив'янка вплинула на якість Вашого життя за останні 4 тижні?				
<input type="checkbox"/> Дуже сильно (0)	<input type="checkbox"/> Значно (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Трохи (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім не вплинула (4)
3. Як часто протягом останніх 4 тижнів симптоми кропив'янки не піддавалися контролю за допомогою приймання лікарських препаратів?				
<input type="checkbox"/> Дуже часто (0)	<input type="checkbox"/> Часто (1)	<input type="checkbox"/> Іноді (2)	<input type="checkbox"/> Рідко (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім не було (4)
4. Наскільки добре Ви контролювали симптоми кропив'янки протягом останніх 4 тижнів?				
<input type="checkbox"/> Зовсім ні (0)	<input type="checkbox"/> Трохи (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Добре (3)	<input type="checkbox"/> Дуже добре (4)

Результати: 16 балів – повний контроль хвороби; <12 балів – погано контрольований перебіг хронічної кропив'янки; ≥12 балів – добре контрольований перебіг; покращення на 3 бали – мінімальна відповідь на лікування; покращення на ≥6 балів – виражена відповідь на лікування.

**ТАБЛИЦЯ 2. Шкала оцінювання активності кропив'янки протягом тижня (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7).
Адаптовано із Zuberbier T., et al. (2014)**

Бали	Висипання/пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Легкі (<20 висипань / 24 години)	Легкий (присутній, але не дратує та не турбує)
2	Помірні (20-50 пухирів / 24 години)	Помірний (турбує, але не заважає нормальній повсякденній активності або сну)
3	Інтенсивні (>50 висипань / 24 години або великі зливні ділянки висипань)	Інтенсивний (сильний свербіж, який заважає нормальній повсякденній активності або сну)

**Почати зі стандартної дози H₁-АГП 2-го покоління
За потреби збільшити дозу H₁-АГП 2-го покоління (до 4 разів)**

Розглянути напрямлення до спеціаліста



При недостатньому контролі на високій дозі: через 2-4 тижні або раніше, якщо симптоми неможливо толерувати ^a

**Додати до H₁-АГП 2-го покоління омалізумаб ^b
За потреби збільшити дозу та/або скоротити інтервал ^c**

Має проводитися під наглядом спеціаліста



При недостатньому контролі: протягом 6 місяців або раніше, якщо симптоми неможливо толерувати

Додати до H₁-АГП 2-го покоління циклоспорин ^d

Додатково:

в разі сильного загострення може бути призначений короткотривалий курс кортикостероїдів

Рис. Алгоритм лікування кропив'янки

(адаптовано з міжнародних клінічних рекомендацій EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 року)

Примітки. ^a Терапія другої та третьої лінії застосовується лише для лікування хронічної кропив'янки.

^b 300 мг щодня 4 тижні.

^c До 600 мг щодня 2 тижні.

^d До 5 мг/кг маси тіла.

(UCT <11), досягають повного контролю при лікуванні омалізумабом, препаратом другої лінії [11, 13]. Циклоспорин А (препарат третьої лінії) може покращити клінічну оцінку перебігу хвороби в більшості резистентних до H₁-АГП 2-го покоління пацієнтів, але він пов'язаний з розвитком ускладнень, як-от артеріальна гіпертензія, ниркова дисфункція та широка імуносупресія [11, 14]. Зважаючи на вищевказане, існує нагальна потреба в розробленні та впровадженні нових ефективних і безпечних методів лікування ХСК.



НОВІТНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСК

Нині активно впроваджуються нові методи лікування, спрямовані на різні ланки патогенезу ХСК та ефективні для резистентних до H₁-АГП 2-го покоління й омалізумабу пацієнтів. Зокрема, нещодавно став доступним анти-IL-4Ra-препарат дупілумаб, а інші агенти, як-от інгібітори тирозинкінази Брутона (ремібрутиніб) і анти-KIT-препарати (барзолволімаб), перебувають на фінальних стадіях розроблення [17]. Клінічні дослідження демонструють

високу ефективність і хорошу переносимість цих засобів: 30-31, 28-32 та 38-51% пацієнтів з ХСК продемонстрували повну відповідь на терапію дупілумабом (фаза III, тиждень 24), ремібрутинібом (фаза III, тиждень 24) і барзолволімабом (фаза II, тиждень 12) відповідно. Найпоширенішими небажаними явищами були реакції в місці введення дупілумабу (12%), інфекції дихальних шляхів (11%), головний біль (6%) і петехії (4%) для ремібрутинібу та зміни кольору волосся (14%), нейтропенія / зниження кількості нейтрофілів (9%) і гіпопігментація шкіри (1%) для барзолволімабу.

Докладніша інформація про результати клінічних досліджень і профіль безпеки нових препаратів для лікування ХСК подана в таблицях 3 та 4 відповідно. У таблиці 5 наведено дані про підгрупи пацієнтів з ХСК, для котрих упровадження новітніх препаратів є особливо перспективним.

© Анти-IL-4Ra-препарати

Запалення 2-го типу, що перебігає за участю тучних клітин, активованих Th2-клітин і під впливом таких цитокінів, як інтерлейкін-4 (IL-4) й інтерлейкін-13 (IL-13), відіграє важливу роль у патогенезі

ХСК [17]. IL-4 й IL-13 головним чином продукуються Т-клітинами, тучними клітинами та базофілами [24, 25]. IL-13 частково розділяє сигнальні шляхи з IL-4 завдяки спільному рецепторному субодичному ланцюгу – IL-4Rα [26-29]. Обидва цитокіни можуть спричиняти розвиток ХСК через стимуляцію вироблення IgE, а також авто-IgE й авто-IgG, активацію шкірних нервових волокон та/або підвищення чутливості тучних клітин до інших стимулів, як-от агоністи рецептора MRGPRX2.

Дупілумаб – це моноклональне антитіло, яке блокує IL-4Rα, тим самим пригнічуючи передачу сигналу як від IL-4, так і від IL-13. Ефективність і профіль безпеки дупілумабу в пацієнтів з рефрактерністю до АГП й омалізумабу або з непереносимістю/відсутністю відповіді на омалізумаб оцінювалися в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази – LIBERTY-CSU CUPID A та B. Крім того, в дослідженні LIBERTY-CSU CUPID C вивчали ефективність і безпеку дупілумабу як доповнення до H₁-антигістамінних засобів у пацієнтів, у яких симптоми зберігалися, незважаючи на антигістамінну терапію, та які не отримували омалізумаб.

На сьогодні дупілумаб затверджений для лікування таких запальних захворювань 2-го типу, як atopічний дерматит, бронхіальна астма та вузликове пруріго [42]. Нещодавно він також був

схвалений у Японії й Об'єднаних Арабських Еміратах для застосування в пацієнтів з ХСК віком від 12 років, у яких захворювання не піддається належному контролю за допомогою наявної терапії. Наразі дупілумаб перебуває на етапі регуляторного розгляду в країнах Європи та Північної Америки.

☉ Інгібітори ВТК

У патогенезі ХСК крослінкінг рецепторів FcεRI є ключовим механізмом активації шкірних тучних клітин і подальшого вивільнення ними прозапальних медіаторів. Після активації FcεRI вмикається внутрішньоклітинна сигнальна мережа, в якій тирозинкіназа Брутона (ВТК) відіграє центральну роль [43, 44]. Окрім тучних клітин, ВТК експресується також у базофілах, В-клітинах, моноцитах і тромбоцитах, де бере участь у сигнальних шляхах, пов'язаних з В-клітинними рецепторами (BCR) та Toll-подібними рецепторами (TLR).

Інгібування ВТК запобігає FcεRI-опосередкованій дегрануляції та синтезу цитокінів *de novo* в тучних клітинах [47]. Отже, терапевтичне блокування ВТК може не лише зменшити дегрануляцію тучних клітин і базофілів, але й пригнітити активацію BCR і TLR-шляхів, потенційно обмежуючи експансію автореактивних клональних В-клітин [45]. У цьому контексті інгібітори ВТК забезпечують подвійний

ТАБЛИЦЯ 3. Показники повної відповіді на лікування / повного контролю хвороби (UAS7 = 0) та добре контрольованої ХСК (UAS7 ≤6) у пацієнтів, які отримували омалізумаб і нові препарати; дані отримано з опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень

Препарат	Дослідження	UAS7 = 0, %		UAS7 ≤6, %	
		Плацебо	Препарат	Плацебо	Препарат
Омалізумаб 300 мг 1 раз на 4 тижні	Фаза III ASTERIA I (12-й тиждень) [86]***	8,8	35,8	11,3	51,9
	Фаза III ASTERIA II (12-й тиждень) [87]***	5,0	44,0	12,0	66,0
	Фаза III GLACIAL (12-й тиждень) [88]***	4,8	33,7	12,0	52,4
Дупілумаб 200-300 мг 1 раз на 2 тижні	Фаза III CUPID A (24-й тиждень) [39]***	13,2	31,4	23,5	45,7
	Фаза III CUPID C (24-й тиждень) [40]***	18,0	30,0	-	-
Ремібрутиніб 25 мг 2 рази на добу	Фаза III REMIX-1/2 (24-й тиждень) [49]	8,2-9,1	28,4-32,1	27,5-35,3	51,9-54,7
Барзолволімаб 150 мг 1 раз на 4 тижні, 300 мг 1 раз на 8 тижнів	Фаза II (12-й тиждень) [63]	6,4	37,5-51,1*	12,8	59,6-62,5**

Примітки: * до 71% на 52-му тижні [63]; ** до 74% на 52-му тижні [63]; *** у пацієнтів, що раніше не отримували препарати біологічної терапії.

ТАБЛИЦЯ 4. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів з ХСК, які отримували омалізумаб і нові препарати; дані отримано з опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень

Препарат	Дослідження	Серйозні побічні реакції, %		Вибрані часті побічні реакції	
		Плацебо	Препарат	Плацебо-контрольований період (плацебо порівняно з препаратом), %	Період лікування до 52-го тижня, %
Омалізумаб 300 мг 1 раз на 4 тижні	Фаза III ASTERIA I (12-й тиждень) [86]	51,3 (5,0)	56,8 (0,0)	Головний біль: 2,5 проти 6,2 Артралгія: 0,0 проти 3,7	Немає даних
	Фаза III ASTERIA II (12-й тиждень) [87]	60,8 (3,0)	64,6 (6,0)	Головний біль: 6,3 проти 10,1 Артралгія: 5,1 проти 5,1	Немає даних
	Фаза III GLACIAL (12-й тиждень) [88]	63,9 (3,6)	65,1 (2,8)	Головний біль: 3,6 проти 8,7 Інфекції верхніх дихальних шляхів: 2,4 проти 7,1	Немає даних
Дупілумаб	Фаза III CUPID A+B [39]	56,6 (5,7)	57,3 (4,0)	ХСК: 7,4 проти 8,1 Назофарингіт: 5,7 проти 1,6 Еритема в місці ін'єкції: 5,7 проти 2,4	Немає даних
	Фаза III CUPID C [40]	53,0	53,0	Реакції в місці ін'єкції: 4,0 проти 12,0 Випадкове передозування: 3,0 проти 7,0 COVID-19: 5,0 проти 8,0	Немає даних
Ремібрутиніб	Фаза III REMIX-1+2 [49]	64,7 (2,3)	64,9 (3,3)	Інфекції верхніх дихальних шляхів, включно з COVID-19: 2,0-11,4 проти 3,0-10,7	5,6-15,5
				Головний біль: 6,2 проти 6,3	7,8
				Інфекції сечовивідних шляхів: 2,6 проти 3,1	4,6
				Петехії: 0,3 проти 3,8	4,0
Барзолволімаб	Фаза II [63]	39 (0,0)	66 (0,0)	Кропив'янка: 4,9 проти 2,5	3,3
				Зміни кольору волосся: 0,0 проти 14,0	26,0
				Кропив'янка: 10,0 проти 10,0	15,0
				Нейтропенія / зменшення кількості нейтрофілів: 0,0 проти 9,0	17,0
				Гіпопигментація шкіри: 0,0 проти 1,0	13,0
Назофарингіт: 6,0 проти 4,0	10,0				

Примітки: $\geq 5\%$ для дупілумабу, $\geq 3\%$ для ремібрутинібу й омалізумабу, $>10\%$ для барзолволімабу (всі дозування сумарно), 24 тижні для дупілумабу та ремібрутинібу, 16 тижнів для барзолволімабу.

механізм дії в лікуванні ХСК: ефективно пригнічують активацію ефекторних клітин (тучних клітин і базофілів) і водночас знижують вироблення аутоантитіл.

Ремібрутиніб – це пероральний високоселективний незворотний інгібітор ВТК. Його ефективність і безпеку оцінювали в подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази REMIX-1 і REMIX-2. У них брали участь, відповідно, 470 і 455 пацієнтів з ХСК віком ≥ 18 років, які не досягли адекватного контролю симптомів у разі застосування H_1 -АГП 2-го покоління. Об'єднаний аналіз результатів цих досліджень продемонстрував ефективність ремібрутинібу та сприятливий профіль його безпеки [49].

Наразі ремібрутиніб додатково вивчається в когорті пацієнтів з ХІК, а також серед підлітків з ХСК.

© **KIT-таргетні препарати**

Тирозинкіназний рецептор KIT і його ліганд – фактор стовбурових клітин (ФСК) – є важливими для розвитку та диференціації тучних клітин з гемопоетичних стовбурових клітин, а також для регуляції вивільнення ними прозапальних медіаторів [60, 61].

Барзолволімаб – гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG1к, яке з високою афінністю зв'язується з рецептором KIT і блокує взаємодію з ФСК, тим самим запобігаючи його активації. Ефективність

ТАБЛИЦЯ 5. Перспективні методи лікування для резистентних субпопуляцій пацієнтів з ХСК

Субпопуляція	Терапевтична відповідь		Можливі ендотипи	Доступні методи лікування	Новітні методи лікування
	H ₁ -АГП 2-го покоління	Омалізумаб			
Відсутність відповіді на терапію першої та другої лінії	–	–	IgG-опосередкована аутоімунна ХСК	Циклоспорин А	Інгібітори ВТК, анти-КІТ
Пізня відповідь на омалізумаб	–	Після 2-5 місяців лікування	IgE- й IgG-опосередкована аутоімунна ХСК	↑ доза омалізумабу або + циклоспорин А	Інгібітори ВТК, анти-КІТ, дупілумаб
Пацієнти з коморбідними захворюваннями	-/+	-/+	ХСК з коморбідними захворюваннями	H ₁ -АГП 2-го покоління, омалізумаб	Алергія, ХІК: дупілумаб, анти-КІТ. Аутоімунні хвороби: інгібітори ВТК
Пацієнти з імовірним довготривалим перебігом хвороби	-/+	-/+	Довготривалий перебіг ХСК	Імовірно, циклоспорин А*	Імовірно, інгібітори ВТК, дупілумаб*

Примітки: * потенційно дасть змогу модифікувати перебіг хвороби; – зазвичай немає відповіді на лікування; +/- відповідь на лікування можлива.

барзолволімабу при антигістамінорезистентній ХСК була продемонстрована в клінічному дослідженні II фази за участю 208 пацієнтів (NCT05368285) [62]. Препарат виявився ефективним незалежно від попереднього застосування омалізумабу [63].

Наразі триває програма клінічних досліджень III фази, що включає два дослідження (EMBARQ-CSU1 та EMBARQ-CSU2), у яких оцінюються ефективність і безпека барзолволімабу в дорослих пацієнтах з ХСК, рефрактерною до H₁-АГП 2-го покоління. У дослідження також залучені пацієнти, які раніше отримували біологічну терапію.

ІНШІ ПОТЕНЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСК

● Інгібітори JAK

Сімейство Янус-кіназ (JAK) включає чотири цитоплазматичні тирозинкінази – JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2, які зв'язуються безпосередньо з внутрішньоклітинними доменами рецепторів цитокінів (наприклад, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-13R) і активуються багатьма цитокінами. Після активації JAK фосфорилують білки STAT, що мігрують у ядро й активують експресію прозапальних цитокінів, як-от IL-4, IL-13, IL-31 та TSLP [67, 68].

Інгібітори JAK продемонстрували ефективність у лікуванні низки дерматологічних захворювань, у тому числі атопічного дерматиту [68]. Проте опубліковані дані щодо ефективності цих препаратів у лікуванні ХСК поки що обмежені. Зокрема, Mansouri та колеги повідомили про чотири випадки ХСК й один випадок уртикарного васкуліту, успішно контрольовані за допомогою тофацитинібу (5 мг двічі на добу), а Shibu та колеги описали ще п'ять випадків ХСК, чутливих до тофацитинібу [70, 71]. У пацієнтів спостерігалось покращення

або досягнення ремісії навіть після безуспішної терапії H₁-АГП 2-го покоління, кортикостероїдами, циклоспорином А й іншими імуносупресантами. Водночас варто брати до уваги потенційні ризики застосування інгібіторів JAK, зокрема розвиток опортуністичних інфекцій (наприклад, *Herpes zoster*), цитопеній, венозного тромбозу та гіперліпідемії [67].

● Інгібітори MRGPRX2

MRGPRX2 – це нещодавно описаний рецептор, який бере участь в IgE-незалежних шляхах активації тучних клітин [72, 73]. Ступінь залучення цього й інших не-FcεRI-залежних механізмів у дегрануляцію тучних клітин у разі ХСК поки що остаточно не з'ясований. Однак, з огляду на значущу роль MRGPRX2, його інгібітори розглядаються як перспективні терапевтичні агенти при різних опосередкованих тучними клітинами хворобах [72].

Підходи до терапії, спрямованої на MRGPRX2, умовно поділяються на три категорії: 1) пряме блокування рецептора MRGPRX2; 2) пригнічення внутрішньоклітинної сигналізації, зокрема шляхом зменшення концентрації кальцію в цитозолі; 3) альтернативні механізми, як-от активація CD300f – супресора MRGPRX2-залежної активації тучних клітин [72]. Наразі тривають клінічні дослідження I та II фаз MRGPRX2-спрямованих терапевтичних агентів у лікуванні ХСК.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Ландшафт терапії ХСК динамічно розширюється: біосиміляри омалізумабу вже виходять на ринок, а нові малі молекули та біологічні препарати стануть доступними в найближчі 1-2 роки. Зокрема, ST-P39 (Omlyclo®) – перший біосиміляр омалізумабу був нещодавно схвалений для використання

в Європі. Такі препарати, як дупілумаб і ремібрутиніб, можуть незабаром отримати схвалення для терапії резистентної до H₁-АГП 2-го покоління ХСК у різних країнах світу. Вони також мають потенціал для лікування пацієнтів, які не відповідають на анти-IgE-терапію або мають супутні хвороби.

Ендотипування пацієнтів з ХСК – наприклад, диференціація між автоімунною, автоалергічною, перехресною або FcεRI-незалежною формами – разом з виявленням специфічних біомаркерів, як-от загальний рівень IgE та базофільні тести, сприятиме персоналізованому підходу в межах прецизійної медицини, оптимізуючи ефективність терапії. Деякі терапевтичні підходи, зокрема інгібітори ВТК й анти-KIT-препарати, демонструють потенціал

у лікуванні складних для контролю ендотипів ХСК, як-от автоімунна форма ХСК.

У довгостроковій перспективі ще специфічніші новітні методи можуть покращити результати лікування ХСК. До таких методів належать вплив одночасно на декілька цитокинових шляхів (наприклад, біспецифічні або триспецифічні антитіла [82]), комбіноване застосування препаратів (наприклад, омалізумаб з дупілумабом), модуляція кишкового мікробіому [83], а також вакцинотерапія, спрямована проти IgE, IL-4 та/або IL-13 [84]. Зрештою, майбутні дослідження з довготривалим спостереженням покажуть, чи зможуть нові терапевтичні агенти, як-от інгібітори ВТК або дупілумаб, змінити перебіг хвороби та стати проривом у терапії ХСК.

Література

Kolkhir P., Fok J.S., Kocatürk E., et al. Update on the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drugs*. 2025 Apr; 85 (4): 475-486. doi: 10.1007/s40265-025-02170-4.



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ В ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ: МІСЦЕ В КЛІНІЧНИХ АЛГОРИТМАХ ТА РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР

Алергічний риніт (АР) є поширеним хронічним захворюванням, яке суттєво впливає на якість життя, продуктивність праці та навчання, а також соціальну активність [1].

АР зумовлений IgE-опосередкованими реакціями на інгаляційні алергени, часто поєднується з кон'юнктивітом, бронхіальною астмою (БА), синуситом, обструктивним апное й іншими коморбідними станами та є глобальною проблемою охорони здоров'я.

Клінічно АР проявляється чханням, закладеністю носа, свербжею і ринореєю [2]. За визначенням ECRHS (дослідження Європейської спілки щодо здоров'я дихальної системи), поширеність АР є варіативною (медіана становила 22,7% – від 7,0 до 47,5), і цей показник не стає меншим до сьогодні [3, 4].

Традиційний поділ АР на сезонний і цілорічний поступився місцем класифікації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), що враховує тривалість симптомів та їхній вплив на якість життя [5, 6].

Сезонний АР найчастіше відповідає інтермітентній формі за класифікацією ARIA. Проте частина пацієнтів із чутливістю до кількох сезонних алергенів з послідовним пилкуванням може мати симптоми протягом більшої частини року. Також у країнах з меншою вираженістю сезонів (теплим кліматом) може згладжуватися класична, притаманна країнам з контрастними порами року, сезонність пилкування.

Саме тому сучасні настанови рекомендують оцінювати не лише тригер, а й тривалість і тяжкість симптомів.

Класифікація АР за тривалістю симптомів:

- інтермітентний – симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень або менш ніж 4 послідовні тижні;
- персистивний – симптоми тривають більш ніж 4 дні на тиждень і більш ніж 4 послідовні тижні.

Кожна з форм може мати легкий або помірно тяжкий / тяжкий перебіг залежно від наявності порушень сну, денної активності, навчання чи роботи.

В основі патогенезу АР лежить IgE-опосередкована імунна відповідь на інгаляційні алергени в сенсibilізованих людей. При контакті з алергеном (пилком рослин, частинки пилових кліщів, спори цвілевих грибів та ін.) фіксований на поверхні тучних клітин IgE запускає їхню дегрануляцію з вивільненням гістаміну, лейкотрієнів та інших медіаторів (рис.).

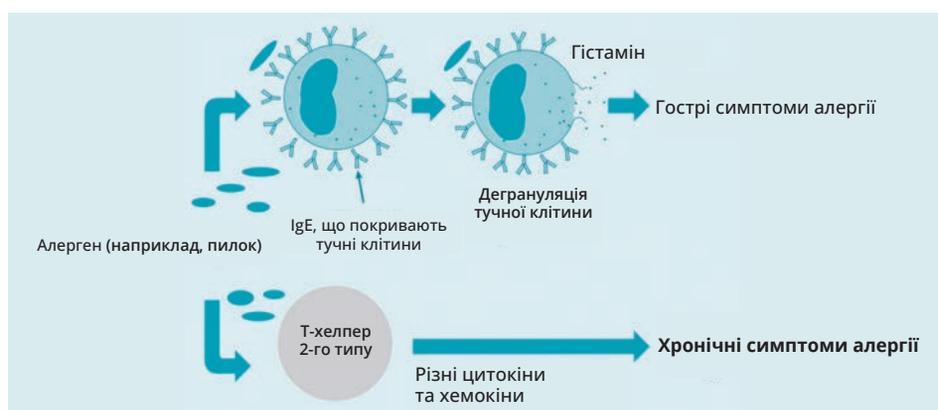


Рис. Схематичне зображення основних механізмів, що лежать в основі поширених atopічних алергічних захворювань (пов'язаних з IgE, тучними клітинами та Th2)

Примітка. Адаптовано зі звіту робочої групи Королівського коледжу лікарів про надання послуг у галузі алергології у Великій Британії (2003).

Медіатори й цитокіни ранньої фази зумовлюють підвищення судинної проникності, чхання, ринорею, гіперсекрецію слизу та бронхоспазм. Ця рання фаза реакції розгортається протягом хвилин після контакту з алергеном. Гістамін, який вивільняється при дегрануляції тучних клітин, активує H_1 -рецептори та спричиняє основні симптоми АР. Це обґрунтовує застосування H_1 -антагоністів як одного з базових елементів симптоматичної терапії АР.

Проте не варто забувати про реакції пізньої фази, що зумовлюють тривале збереження симптомів. Через 4-8 годин відбувається повторна хвиля клітинної інфільтрації, що клінічно проявляється переважно стійкою закладеністю носа та нерідко зберігається тривалий час [6]. Унаслідок тривалого запалення, інфільтрації імунними клітинами слизова оболонка стає чутливішою до алергену та реагує яскравіше на подальший його вплив, а також стає гіперчутливою до іритантів і атмосферних змін [7]. Через це, наприклад, наприкінці сезону пилкування набагато менша кількість пилку може спричинити таку саму або сильнішу реакцію, ніж на початку (феномен праймінгу).

МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ АР

Ініціатива ARIA регулярно оновлює рекомендації щодо ведення пацієнтів з АР: останню редакцію на основі методології GRADE та даних реальної клінічної практики було опубліковано 2019 року [8]. Додатково у 2024-2025 роках вийшла оновлена редакція з окремими рекомендаціями щодо інтраназальних препаратів [1].

У настанові ARIA 2019 року зазначається можливість використання покрокового підходу до лікування на підставі тяжкості симптомів:

- за легкого та помірно тяжкого АР – пероральні антигістамінні препарати II покоління (АГП II), особливо коли пацієнт віддає перевагу пероральним препаратам, або інтраназальні АГП (ІнАГП) за потреби;
- за помірно тяжких / тяжких симптомів – інтраназальні кортикостероїди (ІнКС) є препаратами першого вибору для лікування або в комбінації з ІнАГП;
- за недостатнього контролю – додатково алергенспецифічна імунотерапія.

Депо-кортикостероїди для внутрішньом'язового введення також не рекомендовано при АР у сучасних настановах.

Рекомендації Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI, 2017), японські клінічні настанови 2020 року [9], канадські практичні рекомендації 2024 року [10] пропонують

практичні алгоритми ведення АР, що збігаються з рекомендаціями ARIA.

Окремо підкреслюється раціональність регулярного використання АГП II при персистивному риніті, а не за потреби.

Фармакотерапія АР: класи препаратів

1. АГП II посідають провідну позицію в симптоматичному лікуванні легкого та помірно тяжкого АР. Їхніми ключовими перевагами є:

- приймання 1 раз на добу (період напіввиведення АГП II довший порівняно з I першим поколінням – 12-24 проти 4-12 годин);
- швидкий початок дії;
- мінімальний седативний ефект;
- відсутність значущих антихолінергічних властивостей і клінічно важливих взаємодій з іншими ліками;
- діють переважно на свербіння, чхання, ринорею, що є основними симптомами АР.

Велика частина пацієнтів перевагу віддає саме пероральній фармакотерапії, тому призначення АГП II позитивно впливає на прихильність до лікування. До класу належать цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, ебастин, біластин, рупатадин. Незважаючи на спільний механізм дії, представники класу відрізняються фармакокінетикою, тривалістю дії та клінічним профілем.

2. ІнКС є препаратами вибору при помірно тяжкому й персистивному АР завдяки потужній протизапальній дії. Вони ефективніші за АГП щодо усунення закладеності носа та загального контролю симптомів у тяжких випадках. Водночас їм притаманний відтермінований початок дії (оптимальний ефект через 1-2 тижні регулярного застосування), що варто враховувати при призначенні.

3. Місце комбінованої терапії: при недостатньому контролі симптомів на тлі монотерапії допускається поєднання перорального АГП з ІнКС.

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН: ФАРМАКОЛОГІЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Левоцетиризин – R-енантіомер цетиризину гідрохлориду, селективний антагоніст H_1 -рецепторів гістаміну II покоління. Препарат міцніше зв'язується з H_1 -рецепторами та діє довше при нижчій дозі. Має високу біодоступність у разі перорального приймання, швидше всмоктується (забезпечує відчутний ефект уже через 1 годину), діє повні 24 години при прийманні 1 раз на добу.

© Клінічні переваги

Клінічну ефективність левоцетиризину при інтермітентному та персистивному АР підтверджено

в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях і метааналізах. У метааналізі 7 подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень левоцетиризин як монотерапія достовірно перевершував лоратадин у зменшенні загальної оцінки симптомів АР: розмір ефекту порівняно з плацебо становив -0,59 (95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,89 до -0,29) для левоцетиризину проти -0,21 (95% ДІ від -0,31 до -0,1) для лоратадину [11].

Із практичного погляду левоцетиризин зменшував симптоми майже втричі ефективніше за лоратадин порівняно з ефектом плацебо. Для пацієнта це означає помітне полегшення: чхання, свербіж і нежить контролюються краще та надійніше.

У найбільшому на сьогодні мережевому метааналізі, що охопив дані понад 90 тисяч пацієнтів з АР, левоцетиризин виявився єдиним АГП, який достовірно перевершував інші препарати свого класу – дезлоратадин, ебастин і фексофенадин – за контролем як носових, так і очних симптомів [12]. Це клінічно важливо для пацієнтів з ринокон'юнктивітом, адже левоцетиризин діяв на обидва компоненти одночасно.

Також цікаво, що ефект монотерапії левоцетиризином виявився потужнішим, ніж комбінації цього АГП з ІнкС. Автори пояснюють це погіршенням прихильності при двошляховому режимі введення.

◎ Швидкість початку та тривалість дії

Порівняльне дослідження в провокаційній камері показало, що левоцетиризин почав достовірно полегшувати симптоми вже через 1 годину, тоді як дезлоратадин – лише через 3 години. Через добу ефект левоцетиризину також залишався вираженішим [13].

Для пацієнта це може означати, що, прийнявши таблетку вранці перед виходом на вулицю, він може розраховувати на захист протягом усього дня.

В іншому дослідженні в провокаційній камері порівнювалася тривалість дії левоцетиризину та фексофенадину. Через 2 години після приймання ефективність обох препаратів була зіставною, але через 22-24 години середнє зменшення симптомів АР дорівнювало 5,1±0,3 бала після левоцетиризину проти 3,8±0,3 бала після фексофенадину: перевага левоцетиризину становила ≈1,3 раза (95% ДІ 0,7-1,9) і зберігалася до кінця спостереження (28 годин) [14].

Левоцетиризин демонструє зіставну ефективність з біластином, зберігаючи високий рівень безпеки та переносимості. У порівняльному рандомізованому дослідженні (Vanitha M. et al., 2020) левоцетиризин 5 мг не поступався біластину 20 мг за ефективністю: обидва препарати продемонстрували порівнянний ефект щодо загального бала

назальних симптомів (TNSS), рівня IgE й абсолютної кількості еозинофілів у крові в пацієнтів з АР після 2 тижнів лікування ($p > 0,05$) [15].

◎ Вплив на якість життя

Дослідження XPERT – одне з найдовших у своєму класі: 551 пацієнт з персистивним АР отримували левоцетиризин або плацебо протягом 6 місяців. Уже через тиждень лікування пацієнти відзначали помітне покращення за такими аспектами якості життя: менше порушувався сон, краща денна активність, менше носових і очних симптомів [16]. Важливо, що покращення фіксувалося й за загальними показниками здоров'я (SF-36), тобто пацієнти почувалися краще не лише з огляду на носові симптоми, а й загалом.

Окрім того, аналіз економічних витрат (Yogesh D. et al., 2023) показав: лікування левоцетиризином скорочує втрати продуктивності на роботі, що актуально для роботодавців і загалом для системи охорони здоров'я [17].

◎ Ефективність за коморбідності АР і БА

У пацієнтів з поєднанням АР і БА левоцетиризин продемонстрував ефект, важливий не лише для носових симптомів: уже з 2-го тижня лікування зменшилася кількість еозинофілів і нейтрофілів у назоцитогамі, що вказувало на протизапальну дію препарату. Протягом 8 тижнів препаратів порятунку (сальбутамол, кромолін) потребували лише 2 пацієнти групи активного лікування проти 13 у групі плацебо [18]. Це може свідчити про те, що ефективний контроль запалення у верхніх дихальних шляхах позитивно позначається й на перебігу БА.

◎ Порівняльна ефективність АГП II й ІнкС

Порівняння пероральних АГП II й ІнкС є принципово важливим для лікаря-практика. ІнкС залишаються основним вибором для лікування помірно тяжкого та тяжкого персистивного АР, зокрема коли домінуювальним симптомом є закладеність носа [14].

Водночас АГП II мають низку переваг, що зумовлює їхню незамінність у клінічній практиці:

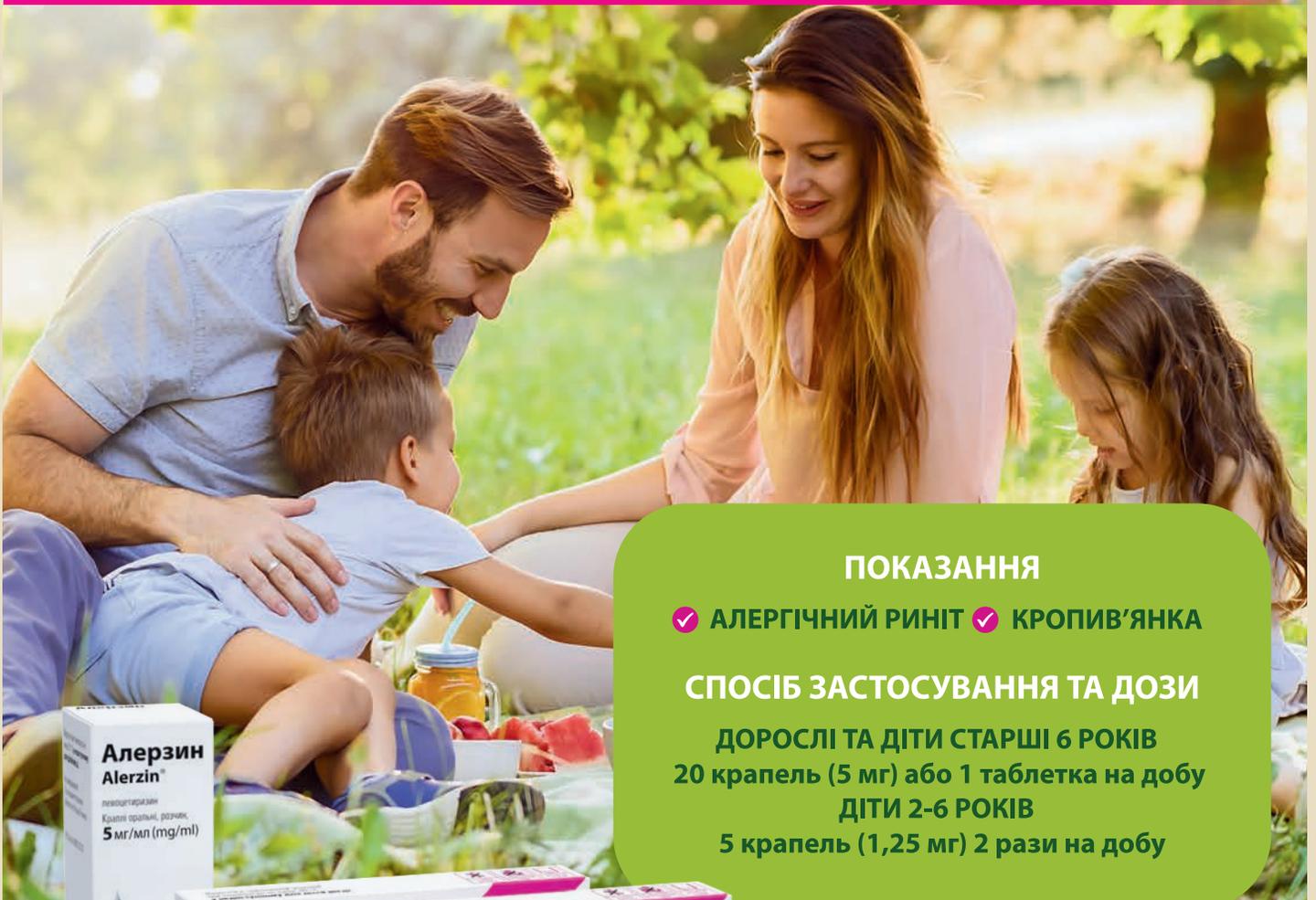
- швидкий початок дії: ефект настає вже через 1 годину після приймання, тоді як для ІнкС характерний поступовий розвиток ефекту протягом 1-2 тижнів;
- зручність застосування (1 таблетка 1 раз на добу) та високий профіль безпеки підвищують прихильність до лікування;
- ефективність проти очних симптомів (свербіж, сльозотеча), щодо яких ІнкС значно поступаються.

Алерзин

левоцетиризин



Попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій*



ПОКАЗАННЯ

✓ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ✓ КРОПИВ'ЯНКА

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

ДОРΟΣЛІ ТА ДІТИ СТАРШІ 6 РОКІВ
20 крапель (5 мг) або 1 таблетка на добу
ДІТИ 2-6 РОКІВ
5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: підвищена чутливість до левоцетиризину або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39. Візуалізація згенерована із використанням штучного інтелекту.
UA_ALER_25/26_7

Використання АГП II за показаннями в терапії АР укладається в ступінчастий підхід рекомендацій ARIA, даючи змогу враховувати вподобання пацієнта при легких і помірно тяжких формах АР.

Левоцетиризин є оптимальним вибором у таких клінічних ситуаціях:

- легкий або помірно тяжкий АР з домінуванням свербіжжю, чхання та ринореї;
- необхідність швидкого контролю симптомів (початок дії через ~1 годину);
- поєднання носових і очних симптомів (ринориніт);
- пацієнти, що потребують щоденної безпечної терапії АГП з мінімальним ризиком седації;
- превентивне (передсезонне) застосування для зменшення праймінгу та пом'якшення дебюту сезонних симптомів;
- пацієнти з коморбідними АР і кропив'янкою, АР і БА.

При недостатньому контролі симптомів на тілї монотерапії можливе поєднання левоцетиризину з ІНКС, насамперед у пацієнтів з вираженою закладеністю носа чи тяжчим перебігом АР.

АР залишається однією з найпоширеніших хронічних хвороб з вираженим негативним впливом на якість життя пацієнтів.

Сучасні рекомендації ARIA, BSACI й інші підкреслюють необхідність індивідуалізованого ступінчастого лікування з огляду на тяжкість симптомів, провідні скарги та вподобання пацієнта.

Левоцетиризин як R-енантіомер цетиризину поєднує в собі переваги найновіших антигістамінних молекул: швидкий початок дії, тривалий ефект протягом 24 годин, відсутність седативного ефекту, низький потенціал фармакологічних взаємодій.

Левоцетиризин є препаратом вибору при легкому та помірно тяжкому сезонному АР, ринориніті, а також як компонент комбінованої терапії при тяжких або персистивних формах захворювання.

Висока прихильність пацієнтів до терапії одним пероральним препаратом 1 раз на добу, доведений вплив на якість життя та фармакоеконімічна ефективність зміцнюють позицію левоцетиризину як важливого елемента алгоритму лікування АР у щоденній практиці лікаря.

Література

1. Sousa-Pinto B, Bousquet J, Vieira RJ, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI guideline 2024-2025 revision: part I – guidelines on intranasal treatments. *Allergy*. 2025; 0: 1-23. doi: 10.1111/all.70131.
2. Bousquet J, Anto J.M., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020 Dec 3; 6 (1): 95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0. PMID: 33273461.
3. Campello C., Ferrari M., Poli A., et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in an adult population sample from Verona. *ECRHS Verona. European Community Respiratory Health Survey. Monaldi Arch. Chest Dis*. 1998 Oct; 53 (5): 505-509. PMID: 9861808.
4. Savouré M., Bousquet J., Jaakkola J.J.K., et al. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: a review of definitions and temporal evolution. *Clin. Transl. Allergy*. 2022 Mar; 12 (3): e12130. doi: 10.1002/ct2.12130. PMID: 35344304; PMCID: PMC8967272.
5. Bousquet J.J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin. Transl. Allergy*. 2019 Sep 9; 9: 44. doi: 10.1186/s13601-019-0279-2. PMID: 31516692; PMCID: PMC6734297.
6. Rosenfield L., Keith P.K., Quirt J., et al. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2024; 20 (Suppl. 3): 74. doi: 10.1186/s13223-024-00923-6.
7. Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2011 Mar; 8 (1): 106-114. doi: 10.1513/pats.201008-057RN. PMID: 21364228.
8. Klimek L., Bachert C., Pfaar O., et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol. Select*. 2019 Dec 30; 3 (1): 22-50. doi: 10.5414/ALX02120E. PMID: 32176226; PMCID: PMC7066682.
9. Okano M., Fujieda S., Gotoh M., et al. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol. Int*. 2023; 72 (1): 41-53. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003.
10. Ellis A.K., Cook V., Keith P.K., et al. Focused allergic rhinitis practice parameter for Canada. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2024 Aug 8; 20 (1): 45. doi: 10.1186/s13223-024-00899-3. PMID: 39118164; PMCID: PMC11311964.
11. Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis – a meta-analysis. *Allergol. Int*. 2011 Dec; 60 (4): 541-546. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0300. Epub 2011 Sep 25. PMID: 21918368.
12. Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis – an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol. Int*. 2013 Jun; 62 (2): 215-222. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0486. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23524648.
13. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int. J. Clin. Pract*. 2004 Feb; 58 (2): 109-118. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.0117.x. PMID: 15055856.
14. Horak F., Zieglmayer P.U., Zieglmayer R., et al. Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2005 Jul; 60 (1): 24-31. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02377.x. PMID: 15963090; PMCID: PMC1884902.
15. Vanitha M., Sowmini K., Santha Sheela Kumari K., Resu Neha Reddy. Efficacy of oral bilastine in comparison with levocetirizine in allergic rhinitis: a randomised clinical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021 Aug; 15 (8): FC01-FC04.
16. Canonica G.W., Bousquet J., Van Hammée G., et al.; XPERT study group. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir. Med*. 2006 Oct; 100 (10): 1706-1715. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.039. Epub 2006 May 24. PMID: 16723217.
17. Yogesh D., Tanush S., Roheet R., et al. Effectiveness of levocetirizine in treating allergic rhinitis while retaining work efficiency. *Arch. Asthma Allergy Immunol*. 2023; 7: 005-011.
18. Pasquali M., Baiardini I., Rogkakou A., et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin. Exp. Allergy*. 2006 Sep; 36 (9): 1161-1167. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02548.x. PMID: 16961716.



Мар'яна Анатоліївна ЛИКОВА, докторка філософії в галузі медицини, лікарка-алерголог,
Приватна медична клініка R+ (м. Київ)

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ LTP-СИНДРОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ АЛЕРГЕНАМИ ПОЛИНУ

Неспецифічні білки – переносники ліпідів (nsLTP) становлять родину білків, до якої належать алергени, що є однією з найчастіших причин харчової алергії серед дорослого населення Середземноморського регіону [1].

На відміну від багатьох інших рослинних алергенів, nsLTP не обмежуються тканинами насіння, а широко представлені в різних частинах рослини. Концентрація LTP варіюється залежно від ступеня зрілості плоду, умов його зберігання та сорту. Станом на сьогодні Підкомітет з номенклатури алергенів Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) ідентифікував 46 алергенних молекул LTP, що походять із фруктів, пилку дерев і бур'янів, овочів, горіхів, насіння та латексу.

LTP є ключовими алергенами підродини *Prunoideae*, зокрема персика, абрикоса, сливи та вишні. Високий рівень перехресної IgE-реактивності спостерігається в межах родини *Rosaceae*, тоді як часткову перехресну реактивність описано із цитрусовими, виноградом, томатом, овочами (зокрема спаржею й салатом), горіхами (фундуком, волоським горіхом, арахісом), кукурудзою, цибулею, морквою, рисом і спельтою [2].

Клінічно значущі nsLTP було описано як у складі харчових продуктів, так і в пилку рослин. Реальна поширеність сенсibilізації до LTP у Європі залишається невідомою. Водночас епідеміологічні дослідження, проведені в Іспанії серед пацієнтів з пилковою алергією, продемонстрували наявність сенсibilізації до Pru p 3 в 11% дорослих і 22% дітей [3, 4]. Приблизно половина пацієнтів, сенсibilізованих до Pru p 3, повідомляли про клінічні прояви харчової алергії. З урахуванням осіб без пилкової алергії, але з ізольованою сенсibilізацією до LTP, LTP-синдром вважається найпоширенішою формою харчової алергії серед дорослих і підлітків у країнах Південної Європи. У Центральній і Північній Європі, навпаки, його поширеність вважається низькою, проте останніми

роками роль LTP як харчових і пилкових алергенів за межами Середземноморського регіону була переглянута. Показано, що клінічні фенотипи LTP-синдрому можуть істотно відрізнятися залежно від джерела алергенів і тривалості експозиції [8]. Загалом патерн сенсibilізації до LTP у регіонах поза Середземномор'ям характеризується нижчою поширеністю та тіснішим зв'язком з пилковими перехресно-реактивними LTP [5, 8]. Типовим прикладом є перехресна реактивність між Pru p 3 й Art v 3, описана в Китаї [9].

LTP-синдром має низку характерних клінічних особливостей, знання котрих є необхідним для адекватного ведення пацієнтів з LTP-алергією. Однією з ключових характеристик сенсibilізації до LTP є значна варіабельність клінічних проявів LTP-синдрому – від легкої контактної кропив'янки до тяжких анафілактичних реакцій [5-7]. У багатьох дослідженнях показано тісний зв'язок між сенсibilізацією до Pru p 3 та розвитком тяжких системних реакцій. У більшості випадків системним реакціям передують прояви орального алергічного синдрому, що, ймовірно, пов'язано з первинною експозицією алергену через слизову оболонку ротової порожнини. Тяжкий перебіг зазвичай спостерігається

в пацієнтів з моносенсibiliзацією до LTP, тоді як у хворих із супутньою сенсibiliзацією до профіліну або білків родини PR-10 реакції мають м'якший характер [15]. При цьому рівень специфічних IgE до Pru p 3 не корелює з тяжкістю клінічних проявів. Важливу роль у розвитку найтяжчих реакцій відіграють співфактори, зокрема фізичне навантаження та приймання нестероїдних протизапальних препаратів [5].

Персик є найчастішою причиною nsLTP-алергії, а сенсibiliзацію до Pru p 3 розглядають як первинне джерело сенсibiliзації до інших nsLTP. Найчастіше залученими харчовими продуктами є фрукти родини *Rosaceae*, зокрема яблуко, слива, абрикос, вишня та груша. Водночас алергени LTP виявляють і в ботанічно неспоріднених продуктах. Серед горіхів це передусім волоський горіх, фундук і арахіс, які в сенсibiliзованих осіб можуть спричиняти не лише оральний алергічний синдром, але й тяжкі системні реакції. Основні злаки, як-от пшениця, кукурудза та рис, також здатні індукувати системні реакції різного ступеня тяжкості, що було підтверджено результатами подвійно сліпих плацебо-контрольованих провокаційних тестів з харчовими алергенами. Зокрема, пшеницю нещодавно було описано як причину анафілаксії, асоційованої з фізичним навантаженням, у 3 молодих пацієнтів, сенсibiliзованих до LTP. Крім того, LTP-алергени ідентифіковано в зеленій квасолі, фенхелі, апельсині, ківі та сочевиці за допомогою сироваток пацієнтів із сенсibiliзацією до LTP персика. Більшість досліджень свідчать, що саме Pru p 3 домінує в імунній відповіді на LTP з інших джерел і що персик майже завжди є продуктом – ініціатором LTP-синдрому. Водночас клінічна реактивність не завжди є прямим наслідком перехресної IgE-реактивності, й багато продуктів, які містять LTP та перехресно реагують із Pru p 3, можуть добре переноситися [5, 8]. Описано також альтернативний шлях сенсibiliзації, незалежний від Pru p 3, пов'язаний з інгаляційною експозицією марихуани й опосередкований Can s 3 – nsLTP з *Cannabis sativa* [8].

nsLTP ідентифіковано як мажорні або мінорні алергени в пилку різних дерев і бур'янів. Сенсibiliзація до пилкових LTP часто асоціюється з тяжкими клінічними фенотипами. Одним із прикладів є пилко *Parietaria*, в якому nsLTP виступає мажорним алергеном; при цьому навіть низькі рівні експозиції цього алергену можуть бути достатніми для розвитку спочатку сенсibiliзації, а потім бронхіальної астми. Ole e 7 – nsLTP з пилку оливи – розглядають як маркер тяжкого алергічного фенотипу з підвищеним ризиком розвитку астми та побічних реакцій під час алергенспецифічної імунотерапії (ACIT). У регіонах з інтенсивною експозицією до пилку

оливи сенсibiliзація до Ole e 7 може виявлятися майже в 50% пацієнтів з пилковою алергією [3]. Нещодавно було показано, що Ole e 7 може виступати первинним сенсibilізатором у таких регіонах, спричиняючи подальшу сенсibilізацію до nsLTP персика. Цей процес, імовірно, зумовлений перехресною реактивністю між Ole e 7 і Pru p 3, яка спостерігається в частини пацієнтів [10]. Пилкові алергени Art v 3 та Pla a 3 демонструють часткову перехресну реактивність із Pru p 3, у зв'язку з чим наявність специфічних IgE до *Artemisia* чи *Platanus* слід інтерпретувати з огляду на можливий внесок LTP й оцінювати разом з мажорними пилковими алергенами та Pru p 3. У регіонах з високою експозицією до *Platanus* або *Artemisia* така сенсibilізація асоціюється зі складнішими патернами імунного розпізнавання в пацієнтів з харчовою алергією на nsLTP [11]. Також повідомлялося, що Pru p 3 може індукувати респіраторні симптоми в регіонах з інтенсивним вирощуванням плодкових дерев [8]. Крім того, nsLTP спаржі описано як професійний алерген, здатний зумовлювати респіраторні прояви [12], а Can s 3 з *Cannabis sativa* може бути причиною респіраторної алергії [8].

Вищенаведене може підтвердити такий клінічний випадок. 23-річна жінка звернулася до лікаря зі скаргами на тяжкий генералізований атопічний дерматит, що турбував протягом останніх 5 років, а також рецидивну кропив'янку з двома епізодами ангіоневротичного набряку після вживання винограду та мандаринів протягом останніх 6 місяців. Для зняття симптомів кропив'янки використовувала антигістамінні препарати другого покоління з тимчасовим покращенням стану, а в разі епізодів ангіоневротичного набряку викликала швидку допомогу. Крім того, пацієнтка з дитинства відзначала наявність алергічного риніту із сезонними загостреннями (серпень – вересень).

Зважаючи на тяжкість стану пацієнтки та підозру на перехресну харчову алергію (синдром «пилко – їжа»), для діагностики призначено мультиплексний тест ImmunoCAP ISAC.

Результати тестування виявили IgE-сенсibilізацію до кількох LTP-алергенів: Tri a 14 (1,7 ISU-E), Ara h 9 (0,4 ISU-E), Cor a 8 (1,2 ISU-E), Jug r 3 (7,6 ISU-E), Pru p 3 (2,7 ISU-E), Pla a 3 (1,6 ISU-E), Ole e 7 (0,4 ISU-E), з вираженою сенсibilізацією саме до Art v 3 (69 ISU-E). Також було виявлено сенсibilізацію до дефензину полину Art v 1 (25 ISU-E).

З метою лікування пацієнтці призначено дієту з уникненням фруктів й овочів, борошняних продуктів, що містять LTP (як сирих, так і термічно оброблених), а також приймання антигістамінних препаратів та емолієнтів. Незважаючи на застосування антигістамінних засобів у високих дозах, перебіг

атопічного дерматиту залишався недосить контрольованим.

Після завершення сезону пилкування полину було розпочато АСІТ алергенами полину за стандартним протоколом. Після 6-місячного курсу АСІТ антигістамінні препарати було успішно скасовано без рецидиву симптомів кропив'янки, а також відзначено досягнення контролю за перебігом атопічного дерматиту.

Отже, АСІТ алергенами полину навіть протягом 6 місяців уже може бути ефективною для контролю симптомів ЛТР-синдрому за умови виявлення високих рівнів sIgE до ЛТР полину й наявності клінічної картини алергічного риніту та коморбідних йому хвороб. Утім, для формування відповідних рекомендацій потрібні подальші наукові дослідження.



Література

1. Diaz-Perales A., Escribese M.M., Garrido Arandia M., et al. The role of spingolipids in allergic sensitisation and inflammation. *Front. Allergy*. 2021. doi: 10.3389/falgy.2021.675557.
2. Tordesillas L., Cubells-Baeza N., Gómez-Casado C., et al. Mechanisms underlying induction of allergic sensitisation by Pru p 3. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (11): 1398-1408. doi: 10.1111/cea.12962.
3. Barber D., de la Torre F., Feo F., et al. Understanding patient sensitisation profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008; 63 (11): 1550-1558. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x.
4. Barber D., de la Torre F., Lombardero M., et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Nov; 39 (11): 1764-1773. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03351.x.
5. Skypala I.J., Bartra J., Ebo D.G., et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitised to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2433-2446. doi: 10.1111/all.14797.
6. Dubiela P., Dölle-Bierke S., Aurich S., et al. Component-resolved diagnosis in adult patients with food-dependent anaphylaxis. *World Allergy Organ. J.* 2021; 14 (3): 100530. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100530.
7. Pastorello E.A., Ortolani C., Farioli L., et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94 (4): 699-707. doi: 10.1016/0091-6749(94)90177-5.
8. Skypala I.J., Asero R., Barber D., et al. Non-specific lipid-transfer proteins: allergen structure and function, cross-reactivity, sensitisation, and epidemiology. *Clin. Transl. Allergy*. 2021; 11 (3): e12010. doi: 10.1002/ct2.12010.
9. Scheurer S., van Ree R., Vieths S. The role of lipid transfer proteins as food and pollen allergens outside the Mediterranean area. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021; 21 (2): 7. doi: 10.1007/s11882-020-00982-w.
10. Oeo-Santos C., Navas A., Benedé S., et al. New insights into the sensitisation to nonspecific lipid transfer proteins from pollen and food: new role of allergen Ole e 7. *Allergy*. 2020; 75 (4): 798-807. doi: 10.1111/all.14086.
11. Palacín A., Gómez-Casado C., Rivas L.A., et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e50799. doi: 10.1371/journal.pone.0050799.
12. Diaz-Perales A., Tabar A.I., Sánchez-Monge R., et al. Characterization of asparagus allergens: a relevant role of lipid transfer proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (5): 790-796. doi: 10.1067/mai.2002.128242.



Олена Олександрівна РЕЧКИНА, докторка медичних наук, завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), дитячий пульмонолог-алерголог вищої категорії

АЛЕРГІЧНИЙ КАШЕЛЬ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ЕКСПЕРТНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Кашель є частим проявом алергічних захворювань і формується під впливом факторів довкілля та генетичної схильності. У таких ситуаціях його умовно можна трактувати як алергічний кашель. Діти з астмою, алергічним ринітом чи синуситом мають значно вищий ризик персистивного кашлю; зокрема, алергічний риніт уражає близько 50% дитячого населення світу. Попри високу поширеність, клінічні підходи до діагностики й ведення таких пацієнтів залишаються неоднорідними, що спричиняє надмірну або недостатню діагностику, необґрунтоване призначення антибіотиків і затримку виявлення астми. Це підкреслює необхідність єдиного клінічного консенсусу, який стандартизуватиме оцінювання симптомів, покращить маршрутизацію та забезпечить раціональне лікування дітей з алергічним кашлем.

АЛЕРГІЧНИЙ КАШЕЛЬ У ДІТЕЙ: ПОШИРЕНІСТЬ, ТРИГЕРИ ТА КЛЮЧОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ

Діти часто стикаються з алергічним кашлем – поширеною формою хронічного кашлю, котру раніше визначали як астму з кашльовим варіантом. Цей стан характеризується стійким і повторюваним сухим кашлем, а більшість дітей з такою проблемою мають підвищену чутливість до кашльових тригерів. Кашель у дітей, за останніми рекомендаціями WAO-ARIA (2025), класифікують як гострий (<4 тижнів), імовірно хронічний (4-8 тижнів) і хронічний (>8 тижнів). Відсутність вчасної діагностики та лікування гострого кашлю підвищує ризик його трансформації в імовірно хронічний чи хронічний.

Педіатри первинної ланки й алергологи регулярно стикаються з кашлем у дітей, що підкреслює важливість розуміння його причин і правильного ведення. Алергічний кашель у дітей переважно зумовлений різними факторами довкілля та генетичною схильністю. Поширені тригери включають кліщів домашнього пилу, шерсть тварин, плісняву, вуличний пил, холодне повітря, фізичні навантаження та пасивне куріння.

Респіраторні хвороби дитячого віку, включно з алергічним ринітом, уражають значну частку світової педіатричної популяції. Алергічний риніт трапляється в близько 50% дітей у всьому світі. Якщо риніт не лікувати та дозволити йому перейти в хронічну форму, він може призвести до ускладнень як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

У цьому контексті кашель є одним із частих проявів респіраторної патології: він виконує захисну функцію, запобігаючи потраплянню сторонніх частинок у нижні дихальні шляхи, і супроводжує багато запальних захворювань дихальної системи. У дітей кашель найчастіше пов'язаний з патологією верхніх дихальних шляхів, а алергічний риніт є найпоширенішим алергічним станом, який часто поєднується з астмою.

Згідно з настановами Глобальної ініціативи з астми (GINA, 2025), астма є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і типовими респіраторними симптомами: свистячим диханням, задишкою, відчуттям стискання в грудях і кашлем. Кашель часто супроводжує алергічний риніт і астму в дітей та є однією з провідних причин хронічного кашлю в педіатричній популяції; в частини пацієнтів він може бути єдиним проявом хвороби.

Для астми характерний переважно сухий кашель, що посилюється вночі або після фізичного навантаження; інколи він може бути продуктивним залежно від тригерів. Натомість алергічний кашель має різноманітнішу етіологію, охоплюючи, зокрема, неастматичний еозинофільний бронхіт, алергічний риніт і гіпертрофію аденоїдів на алергічному тлі.

Стратегія ведення має бути орієнтованою на причину. Ведення дітей з кашлем ускладнюється меншою кількістю доказів порівняно з дорослими. Для пацієнтів із хронічним кашлем та ознаками, що свідчать про астму (анамнез, фізичний огляд, спірометрія), лікування слід узгоджувати з національними рекомендаціями щодо астми.

У сезон пилкування при алергічному кашлі доцільно застосовувати антигістамінні препарати II покоління й інтраназальні кортикостероїди (ІКС), індивідуалізуючи терапію відповідно до тяжкості

симптомів і дотримуючись чинних настанов. Додатково важливо рекомендувати уникнення клінічно значущих алергенів, коли це можливо.

ЕКСПЕРТНИЙ КОНСЕНСУС: МЕТОДОЛОГІЯ ТА КЛЮЧОВІ РЕЗУЛЬТАТИ

Було сформовано 24 модифіковані положення за методом Дельфі щодо алергічного кашлю в педіатричній практиці. Експертна група з 12 педіатрів оцінювала їх, а консенсус визначали як $\geq 75\%$ згоди (включно з нейтральними відповідями).

Також запропоновано алгоритм ведення дитини з кашлем: від пошуку алергічних маркерів і первинних обстежень до цільового лікування з подальшим поступовим відходом від терапії при покращенні або корекцією діагнозу за відсутності відповіді (рис.).

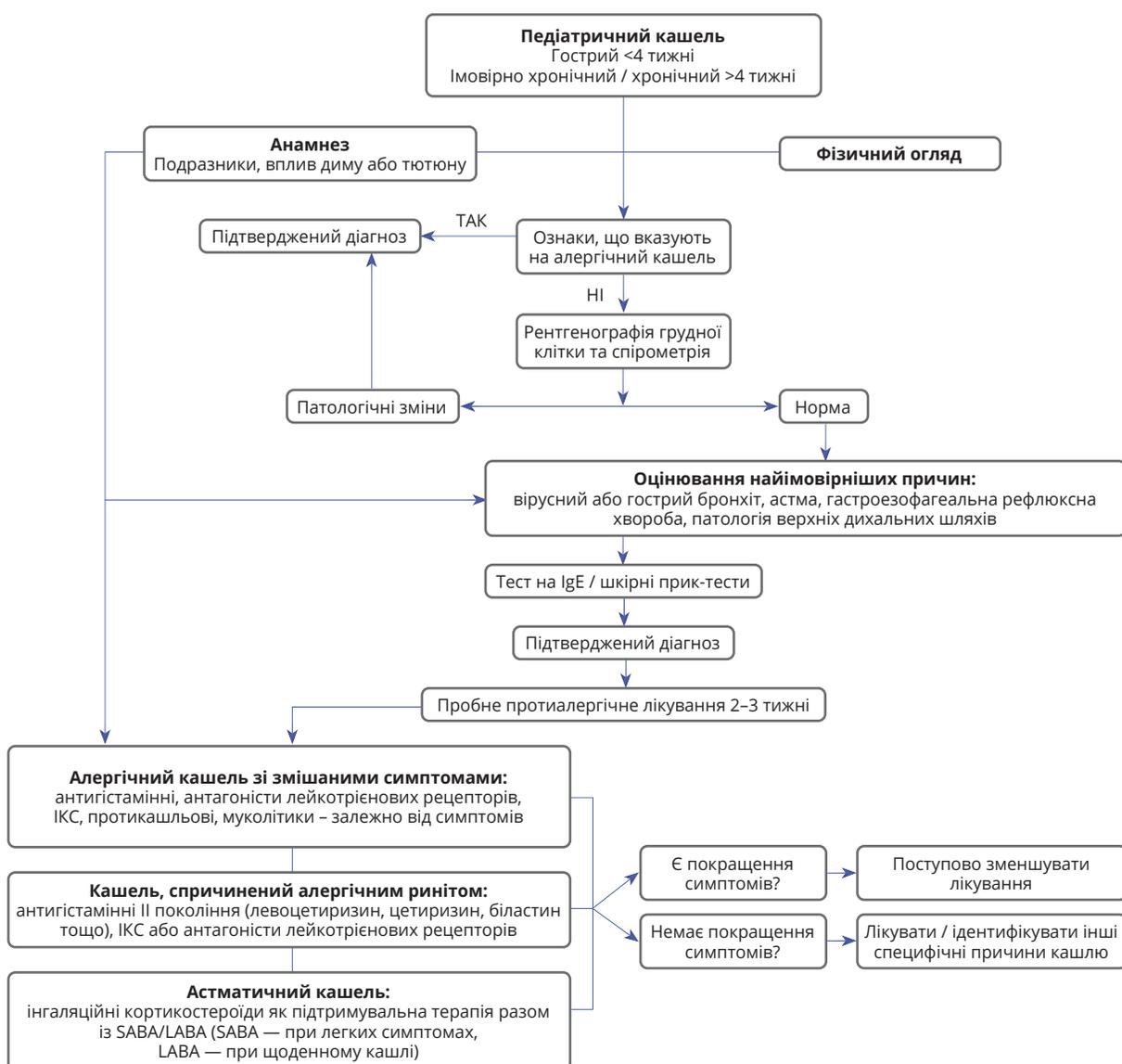


Рис. Алгоритм ведення алергічного кашлю в дітей [1]

ОГЛЯД КОНСЕНСУСНИХ ПОЛОЖЕНЬ І ПОЗИЦІЙ ЕКСПЕРТІВ

✓ Положення 1

Найчастішими алергічними та неалергічними тригерами кашлю в дітей є кліщі домашнього пилу, пилок, шерсть тварин, пліснява, вуличний пил, холодне повітря, фізичні навантаження й пасивне куріння.

■ Коментар експертної панелі

Для цього твердження було досягнуто 100% консенсусу.

✓ Положення 2

Шкірні алергопроби є золотим стандартом для діагностики алергенних тригерів педіатричного кашлю. Шкірний прик-тест використовується для діагностики опосередкованих імунoglobуліном E (IgE) алергічних захворювань. Поява шкірної реакції у відповідь на нанесення алергену слугує сурогатним маркером сенсibilізації до певної речовини. У поєднанні з клінічною картиною цей тест дає змогу встановити алергенні тригери кашлю в дітей.

■ Коментар експертної панелі

Позитивний шкірний тест у поєднанні з клінічною кореляцією є інформативнішим за інші підходи.

✓ Положення 3

Визначення специфічного IgE в крові є альтернативним методом оцінювання сенсibilізації до алергенів за педіатричного кашлю. Коли прик-тести неможливо або недоцільно виконати, аналіз крові на специфічний IgE може виявити можливу сенсibilізацію, а при зіставленні з клінічним анамнезом дає змогу визначити алергенний тригер.

■ Коментар експертної панелі

Якщо шкірне тестування недоступне, специфічний IgE може допомогти встановити сенсibilізацію. Молекулярна алергодіагностика розширює діагностичні можливості, але через високу вартість і обмежену доступність не використовується рутинно. Позитивні результати IgE завжди потребують клінічної інтерпретації.

✓ Положення 4

Визначення загального IgE може слугувати скринінговим показником за підозри на алергічний кашель. Підвищений рівень загального IgE є підставою для подальшого обстеження (визначення специфічних IgE або проведення прик-тесту). Дані досліджень свідчать: у значної частки дітей з алергічною астмою рівні загального IgE підвищені,

що підтверджує його потенційну скринінгову цінність.

■ Коментар експертної панелі

Клінічна картина має основне значення при інтерпретації результатів, оскільки низький рівень загального IgE не виключає алергічної реакції, і навпаки. Тривале застосування пероральних кортикостероїдів може знижувати показники IgE.

✓ Положення 5-7

Астма є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і типовими респіраторними симптомами, як-от свистяче дихання, задишка, відчуття стиснення в грудній клітці та кашель. Вона є однією з основних причин хронічного кашлю в дітей, при цьому симптом кашлю може бути як частиною типового симптомокомплексу, так і єдиним проявом хвороби.

Особливим клінічним фенотипом є кашльовий варіант астми, який становить більшість випадків алергічного хронічного кашлю. Він проявляється персистивним кашлем, що часто посилюється вночі, рано-вранці, після фізичного навантаження, під дією холодного повітря або різких запахів. Для підтвердження діагнозу в окремих ситуаціях може застосовуватися метахоліновий провокаційний тест.

■ Коментар експертної панелі

Не всі пацієнти мають повний спектр симптомів астми; в частини дітей кашель може бути єдиним клінічним проявом, що потребує особливо уважного диференційного підходу.

✓ Положення 8

Поширеність алергії на кліщів домашнього пилу в дітей із бронхіальною астмою й алергічним ринітом сягає 68%, і в багатьох з них цей вид сенсibilізації супроводжується кашлем.

✓ Положення 9

Тривалий вплив алергенів і забруднювачів повітря може спричиняти розвиток алергічного риніту й астми. Тютюновий дим та інші внутрішні й зовнішні забруднювачі є поширеними тригерами, що відіграють важливу роль у виникненні та підтриманні астми й інших алергічних ускладнень у дітей.

✓ Положення 10

Спірометрія є ключовим методом для виявлення порушень повітряного потоку, оскільки дає змогу оцінити функцію легень і визначити наявність

САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



Місяць 1

10 днів

Місяць 2

10 днів

Місяць 3

10 днів

Лікування

Пауза

1 капсула щодня натщесерце протягом 10 днів поспіль на місяць 3 місяці поспіль

НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного ринітиту у дорослих. Режим доступу <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення МОЗ України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R07A X. **Склад:** 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та підлітки віком від 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/сміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. Діти віком до 6 місяців. Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 рю дю Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Дельта Медікел Промоушнз АГ» вчл. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.

обмеження прохідності дихальних шляхів. У дітей віком від 4-5 років вона виступає основним інструментом для диференціації порушень повітряного потоку, зумовлених запаленням або бронхоспазмом.

■ Коментар експертної панелі

За потреби можуть бути використані імпульсна осцилометрія або форсована осцилометрія, котрі інколи можна виконувати навіть у дітей віком від 3 років.

✓ Положення 11

Визначення оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO) може допомогти розрізнити алергічне/еозинофільне запалення при хронічному кашлі в дітей.

FeNO є об'єктивним показником наявності еозинофільного запалення дихальних шляхів й особливо корисний у випадках, коли підозрюється алергічна астма та коли симптоми не відповідають на стандартні терапевтичні підходи.

■ Коментар експертної панелі

FeNO є одним з найцінніших інструментів не тільки для підтримки діагнозу алергічної астми, але й для моніторингу ефективності лікування ІКС.

✓ Положення 12

У дітей з кашлем, спричиненим алергічним ринітом, препаратами вибору є антигістамінні II покоління й ІКС. Антигістамінні препарати зменшують основні симптоми риніту, включно з кашлем, а ІКС пригнічують запалення слизової оболонки та допомагають запобігати загостренням.

✓ Положення 13

Декстрометорфан – центральний неопіоїдний протикашльовий засіб, який застосовують у дітей віком понад 4 роки для полегшення сухого кашлю. У терапевтичних дозах він ефективний, але високі дози можуть спричинити ейфорію чи галюцинації через блокаду NMDA-рецепторів, тому контроль дози є обов'язковим.

■ Коментар експертної панелі

Декстрометорфан слід застосовувати з обережністю, протягом обмеженого часу, без перевищення рекомендованих доз.

✓ Положення 14

Левоклоперастин і леводропропізин можуть застосовуватися як додаткові засоби при алергічному кашлі. Леводропропізин продемонстрував ефективність у зменшенні частоти й інтенсивності

кашлю та нічних пробуджень, перевершуючи центральні протикашльові препарати.

■ Коментар експертної панелі

Левоклоперастин і леводропропізин можуть призначатися як додаткова терапія при алергічному сухому кашлі дітям від 4 років, якщо лікар вважає це доцільним.

✓ Положення 15

Бронходилататори рекомендовано дітям із симптомами астми для полегшення кашлю, задишки, свистячого дихання та відчуття стиснення в грудях. Сальбутамол й інші бронходилататори розширюють дихальні шляхи та зменшують симптоми. Якщо виникає потреба в частому застосуванні, згідно з настановами слід розглянути призначення інгаляційних кортикостероїдів та/або β_2 -агоністів тривалої дії (LABA).

✓ Положення 16

Антигістамінні препарати не є терапією першої лінії при астмі, проте можуть зменшувати алергічні симптоми й алерген-індуковані епізоди, а також контролювати прояви алергічного риніту, який часто погіршує перебіг астми.

■ Коментар експертної панелі

У таких випадках слід застосовувати лише антигістамінні препарати II покоління.

✓ Положення 17

Антигістамінні препарати II покоління можуть сприяти полегшенню симптомів у випадках, коли спостерігається алерген-індукована неспецифічна гіперреактивність дихальних шляхів. Вони успішно застосовувалися проти ранньої та пізньої астматичної відповіді, індукованої алергенами, і використовуються в клінічній практиці для симптоматичного полегшення гіперреактивності дихальних шляхів.

■ Коментар експертної панелі

Антигістамінні засоби забезпечують помірний захист від ранньої та пізньої астматичної відповіді після провокації алергенами.

✓ Положення 18

Комбінація хлорфеніраміну та фенілефрину може використовуватися для лікування алергічного кашлю з підвищеною секрецією з огляду на ризик седації.

Хлорфеніраміну малеат є конкурентним антагоністом H_1 -рецепторів гістаміну та має легкий седативний ефект через антихолінергічну активність. Попри відомий ризик седації, у випадках, коли ІКС

протипоказані, ця комбінація може слугувати препаратом «швидкої допомоги».

■ Коментар експертної панелі

Комбінація може застосовуватися як симптоматичний варіант за потреби, але не має використовуватися рутинно, оскільки потенційні побічні ефекти перевищують користь. Побічні дії фенілефрину потрібно контролювати, а батькам слід пояснювати важливість дотримання вікових доз.

✓ Положення 19

Інгаляційні кортикостероїди є особливо ефективними в зменшенні запалення та гіперреактивності дихальних шляхів і є найважливішими препаратами у веденні алергічного кашлю й астми.

ІКС ефективно зменшують запалення дихальних шляхів і секрецію слизу, що значною мірою знижує частоту загострень астми та кашлю. Це також зменшує потребу у використанні інгаляторів β_2 -агоністів короткої дії (SABA).

✓ Положення 20

Комбінація декстрометорфану гідроброміду та хлорфеніраміну малеату може використовуватися для тимчасового полегшення сухого кашлю, що супроводжується подразненням у горлі, чханням чи нежитем. Вона доцільна при сухому або алергічному кашлі з нечіткою симптоматикою: декстрометорфан пригнічує кашльовий рефлекс, а хлорфенірамін зменшує опосередковані гістаміном прояви та постназальне затікання.

✓ Положення 21

Коли алергічний кашель поєднується з персистивними симптомами астми, рекомендовано застосовувати SABA (наприклад, сальбутамол 90-180 мкг що 4-6 годин за потреби) та LABA лише в комбінації з інгаляційними кортикостероїдами для підтримувальної терапії. SABA використовують для швидкого полегшення симптомів, тоді як LABA в поєднанні з ІКС забезпечують тривалий контроль. Комбінація ІКС + LABA є рекомендованою схемою контролю для більшості пацієнтів, оскільки LABA забезпечують бронходилатацію, а ІКС пригнічують запалення, доповнюючи дію один одного.

■ Коментар експертної панелі

Оновлені рекомендації підкреслюють важливість поєднання LABA з ІКС для оптимального контролю запалення та симптомів.

✓ Положення 22

Додавання інгібіторів лейкотрієнів або LABA до інгаляційних кортикостероїдів показане пацієнтам, у яких лікування лише ІКС не забезпечує належного контролю. У пацієнтів з астмою, що погано контролюється низькими дозами ІКС, додавання LABA чи антагоністів лейкотрієнових рецепторів може зменшити частоту загострень, які потребують системних кортикостероїдів.

✓ Положення 23

Фіксована комбінація монтелукасту й антигістамінного препарату (біластину, фексофенадину або цетиризину) є ефективнішою в лікуванні цілорічного алергічного риніту в пацієнтів з астмою, ніж монтелукаст окремо.

Поєднання біластину з монтелукастом має подвійну дію на ранню та пізню фази алергічної відповіді. Це робить комбінацію особливо привабливою для пацієнтів з гіперреактивністю дихальних шляхів, як-от діти з астмою.

■ Коментар експертної панелі

Попри мінімальну антихолінергічну активність антигістамінних препаратів, комбінація з монтелукастом є ефективнішою, ніж монотерапія. Дітям і підліткам слід надавати рекомендації щодо моніторингу рідкісних поведінкових побічних реакцій монтелукасту.

✓ Положення 24

Пробіотики можуть відігравати важливу роль як додаткова терапія у веденні алергії, особливо на етапі підтримувального лікування. Вони можуть допомогти зменшити тяжкість наступних вірусних інфекцій або алергічних загострень.

■ Коментар експертної панелі

Потрібно більше доказової бази, щоб підтвердити ці твердження й уточнити вибір штамів, дозування та тривалість лікування.

ВИСНОВОК

Ведення алергічного кашлю в дітей є важливим завданням, що потребує ретельного підходу. Збір детального анамнезу, клінічне мислення та застосування відповідних діагностичних методів необхідні для точного визначення причини кашлю й розмежування його причин, пов'язаних з алергічною та неалергічною патологією.

Література

Roy S., et al. An expert consensus on managing allergic cough in the pediatric set-up. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2024; 13 (5): 761-769. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20242443.



ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ В НЕМОВЛЯТ

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Харчова алергія (ХА) в Канаді діагностується приблизно в 6,1% населення. Алергічні реакції на арахіс, горіхи, кунжут, рибу та молюсків зазвичай зберігаються і в дорослому віці, при цьому можливі тяжкі прояви, включно з анафілаксією. Чотирирічне спостереження за дітьми з алергією на арахіс у межах австралійського популяційного дослідження HealthNuts показало, що лише у 22% однорічних дітей з діагностованою алергією на арахіс відбулося одужання до 4-річного віку. Аналогічно низькі показники одужання спостерігаються при алергії на горіхи, рибу та молюсків. Хоча загальна смертність від ХА є вкрай рідкісною, страх перед анафілаксією значно підвищує медичний і психосоціальний тягар цієї хвороби. Тривожність через ХА може бути значною як для багатьох дітей, так і для їхніх сімей.

ВИЗНАЧЕННЯ НЕМОВЛЯТИ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХА

Сучасні практичні рекомендації Канадського педіатричного товариства (CPS) і Канадського товариства алергії та клінічної імунології (CSACI) визначають терміном «немовля високого ризику» дитину з особистим анамнезом atopії (наприклад, екзема) чи наявністю родича першого ступеня спорідненості (принаймні один з батьків або рідні брат/сестра) з atopічним захворюванням (астма, алергічний риніт, ХА чи екзема).

Проте рекомендації CPS/CSACI також стосуються й дітей низького ризику, підкреслюючи, що ХА може розвинути в немовлят без специфічних факторів ризику, а механізми сенсibilізації вважаються подібними.

ДОКАЗИ НА КОРИСТЬ РАНЬОГО ВВЕДЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ

Дослідження LEAP (Learning Early About Peanut), у якому аналізували 640 немовлят високого ризику алергії на арахіс, поділяючи їх на дві групи: раннього споживання арахісу (у віці 4-11 місяців) або уникнення (до 5 років), виявило 86% зниження ризику алергії на арахіс за раннього та регулярного споживання продуктів з арахісом, безпечних для ковтання (порції по 2 г тричі на тиждень). Дослідження також продемонструвало профілактичний ефект у немовлят як з негативними, так і з позитивними шкірними пробами, підтверджуючи раннє введення арахісу як засіб первинної та вторинної профілактики.

Випробування з раннього введення яєць у немовлят високого ризику дали суперечливі результати. Чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), в яких використовували пастеризовані сири

яйця, не надали доказів захисту від алергії на яйця та/або повідомили про більшу кількість небажаних явищ. Єдине РКД з використанням варених яєць (PETIT – Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake Trial) у немовлят з екземою виявило значне зниження алергії на яйця при ранньому введенні.

Дослідження з толерантності EAT (Enquiring About Tolerance) аналізувало раннє введення шести алергенних продуктів (арахіс, коров'яче молоко, кунжут, риба, пшениця, яйця) в немовлят із загальної популяції. Значущої різниці в частоті ХА між групами раннього введення (3 місяці) та стандартного введення (6 місяців) не було виявлено, ймовірно, через високий рівень недотримання дієтичного протоколу. Дослідження із запобігання atopічному дерматиту й алергії в дітей (PreventADALL), у якому немовлят із загальної популяції Швеції та Норвегії рандомізували до груп уведення яєць, молока, пшениці й арахісу у віці 3-6 місяців, раннього та регулярного використання емолієнтів або обох підходів, установило, що контакт з алергенними продуктами з 3-місячного віку значно знизив частоту ХА в 36 місяців. Однак раннє та регулярне застосування емолієнтів не запобігло ані ХА, ані atopічному дерматиту.

Щодо оптимального віку введення протягом першого року життя, то вторинний аналіз даних дослідження LEAP показав, що введення після 6 місяців було пов'язане з вищою ймовірністю профілактики алергії на арахіс (~95%) порівняно зі введенням до 6 місяців (~85%). Випробування, котре об'єднало дані EAT, LEAP й обсерваційного дослідження сенсibilізації до арахісу (PAS), мало на меті визначити оптимальні цільові популяції та час введення арахісу для запобігання алергії в загальній популяції. Дослідники виявили найбільше зниження алергії на арахіс, коли втручання було спрямоване на дітей з легкою або відсутньою екземою. Також було

змодельовано різні сценарії залежно від часу введення арахісу, що дало такі оцінки відносного зниження алергії на арахіс: 82% для всіх немовлят у разі введення в 4 місяці; 77% для немовлят з екземою при введенні в 4 місяці та без екземи при введенні в 6 місяців; 58% для немовлят з екземою при введенні в 4 місяці та без екземи у 12 місяців; і 33% для всіх немовлят у разі введення у 12 місяців.

Дані щодо раннього введення інших потенційно алергенних продуктів, як-от горіхи, є обмеженими.

НОВІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОФІЛАКТИКУ ІGE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ АЛЕРГІЇ НА КОРОВ'ЯЧЕ МОЛОКО

Алергія на коров'яче молоко є найчастішою причиною фатальної анафілаксії серед дітей шкільного віку. Обсерваційні дослідження повідомляють про підвищений ризик розвитку алергії на коров'яче молоко при відтермінованому або нерегулярному його споживанні в ранньому віці. Дослідження SPADE (Strategy for Prevention of milk Allergy by Daily ingestion of infant formula in Early infancy) виявило, що споживання щонайменше 10 мл суміші на основі коров'ячого молока принаймні раз на день у віці 1-2 місяці значно знизило частоту алергії на коров'яче молоко в 6 місяців порівняно з уникненням додавання суміші. Дослідники SPADE також установили, що догодовування сумішшю не конкурувало з грудним вигодовуванням; приблизно 70% немовлят з обох груп продовжували отримувати грудне молоко в 6 місяців. Варто зазначити, що до 1 місяця обидві групи мали частий контакт із сумішшю на коров'ячому молоці; це підкреслює важливість продовження експозиції після введення суміші.

Дослідження COMEET (Cow's Milk Early Exposure Trial) вивчало зв'язок між раннім безперервним контактом із сумішшю на коров'ячому молоці (принаймні 1 пляшечка щодня щонайменше 2 місяці) та розвитком Іge-опосередкованої алергії на коров'яче молоко у великій когорті новонароджених із загальної популяції. Було показано, що в підгрупі дітей на грудному вигодовуванні, які отримували переривчасте догодовування сумішшю (наприклад, суміш у перші дні життя з подальшим припиненням), відносний ризик розвитку алергії на коров'яче молоко становив 62,41 (3,27% у групі переривчастого годування проти 0% у групі щоденного годування сумішшю; $p=0,01$). Інший аналіз цього самого питання виявив значно вищі показники Іge-опосередкованої ХА протягом першого року життя в дітей на грудному вигодовуванні (2,9% у групі виключно грудного вигодовування; 1,9% у групі грудного вигодовування + суміш) порівняно з тими, хто отримував лише суміш (0%; $p=0,002$).

CPS/CSACI рекомендують уникати переривчастого догодовування цільною сумішшю на коров'ячому молоці (наприклад, кілька пляшечок у лікарні з подальшим виключно грудним вигодовуванням) через підвищений ризик алергії на коров'яче молоко. Коли суміш була введена в раціон немовляти, важливо забезпечити регулярне споживання навіть 10 мл щодня для запобігання втраті толерантності. Впровадження саме 10 мл може бути незручним (здаватися непрактичним використанням суміші), тому канадські експерти запропонували такі практичні варіанти для профілактики ХА на молоко: 1) виключно грудне вигодовування; 2) глибоко гідролізована суміш для переривчастого догодовування; 3) повні порції (тобто 1 пляшечка на день) цільної суміші на коров'ячому молоці для постійного регулярного споживання після введення.

Примітка для варіанту 2: хоча глибоко гідролізована суміш не запобігає алергічним захворюванням, переривчасте використання не підвищує ризику алергії на коров'яче молоко. Частково гідролізована суміш не рекомендується, оскільки переривчастий контакт з нею все ж експонує немовля достатньою кількістю білка коров'ячого молока для підвищення ризику.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПРОБЛЕМИ ЇХ УПРОВАДЖЕННЯ

Найбільш релевантними настановами з первинної профілактики ХА для канадців є рекомендації CPS/CSACI, Північноамериканські консенсусні рекомендації Американської академії алергії, астми й імунології (AAAAI), Американського коледжу алергії, астми й імунології (ACAAI) та CSACI, а також рекомендації, підготовлені за підтримки Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США (NIAID).

Усі вони підтримують раннє введення алергенних продуктів (зазвичай у віці 4-6 місяців залежно від рекомендацій і рівня ризику немовляти) та продовження їх споживання після введення. Згідно з рекомендаціями CPS/CSACI нові продукти, включно з поширеними алергенами, можна вводити протягом декількох днів поспіль, оскільки немає доказів шкоди такого підходу. Після введення поширених алергенних продуктів рекомендується постійне споживання відповідних віку порцій (тобто кілька разів на тиждень) для підтримання толерантності. Експерти NIAID радять, щоб діти, які демонструють толерантність до арахісу, споживали 6-7 г білка арахісу на тиждень, розподілених на ≥ 3 прийоми їжі (*таблиця вмісту арахісового білка в типових продуктах, що містять арахіс, наведена в оригінальній статті. – Прим. ред.*).

Усі рекомендації підтримують продовження грудного вигодовування матерями під час введення алергенних продуктів. Настанови CPS/CSACI й AAAAI не радять модифікувати материнську дієту (уникати або вживати певні алергенні продукти під час вагітності та грудного вигодовування) для запобігання ХА через недостатність доказів на підтримання такої рекомендації.

Обидві настанови також зазначають, що недостатньо доказів для рекомендації будь-яких добавок, як-от вітамін D, омега-3, пре- чи пробіотики, для профілактики ХА в немовлят. Хоча Північноамериканські консенсусні рекомендації радять годувати немовлят різноманітною їжею для потенційної профілактики ХА, рекомендації CPS/CSACI зазначають, що роль такого підходу в запобіганні специфічним ХА потребує додаткових досліджень.

Ключовою відмінністю між трьома настановами є їхні поради щодо превентивного скринінгу ХА. Рекомендації CPS/CSACI виступають проти скринінгу (тобто шкірні або специфічні IgE-тести перед введенням алергенних продуктів «не рекомендуються»), а Північноамериканські консенсусні рекомендації стверджують, що скринінг «не є обов'язковим». На противагу цьому, рекомендації NIAID «наполегливо» радять алергологічне тестування перед введенням арахісу в немовлят найвищого ризику, які мають тяжку екзему, алергію на яйця або обидва стани.

Підхід CPS/CSACI щодо відмови від скринінгу навіть немовлят високого ризику ґрунтується на тому, що превентивний скринінг ХА є поганим використанням обмежених ресурсів через його обмежену прогностичну цінність. Високі показники клінічно нерелевантних позитивних результатів і довгі черги на пероральні харчові тести для немовлят у Канаді для виключення хибнопозитивних результатів

не лише роблять превентивний скринінг непрактичним, але й наражають немовлят на ризик ХА, оскільки вони можуть пропустити вікно можливостей для первинної профілактики через затримання раннього введення алергенних продуктів.

Найбільш економічно ефективним, практичним і надійним способом введення алергенних продуктів є домашнє введення (рис.). Дослідження під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) підкреслили, що домашнє введення є безпечним навіть для немовлят високого ризику, оскільки ймовірність тяжкої реакції при першому споживанні є надзвичайно низькою.

Сім'ям, які вагаються щодо домашнього введення алергенних продуктів, слід запропонувати початок введення в клініці первинної медичної допомоги. Якщо вагання залишаються, тоді сім'ю слід направити до алерголога. Також до спеціаліста можуть бути скеровані сім'ї немовлят, які вже мають ХА (підозрювану або підтверджену), котрі вагаються вводити інші алергенні продукти з метою первинної профілактики.

Немовлят, у яких первинна профілактика виявилася неефективною, слід якнайшвидше направити до алерголога для розгляду раннього проведення пероральної імунотерапії.

ВАЖЛИВІСТЬ РЕГУЛЯРНОГО СПОЖИВАННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ ПІСЛЯ ЇХ УВЕДЕННЯ

Для дітей раннього віку (до 12 місяців) основним компонентом протоколів клінічних досліджень, як-от LEAP та EAT, було регулярне споживання (тобто кілька разів на тиждень) алергенних продуктів після їх введення. Дослідження COMEET також надає чіткі докази того, що відбувається при «перерваному» ранньому введенні зі споживанням алергену лише

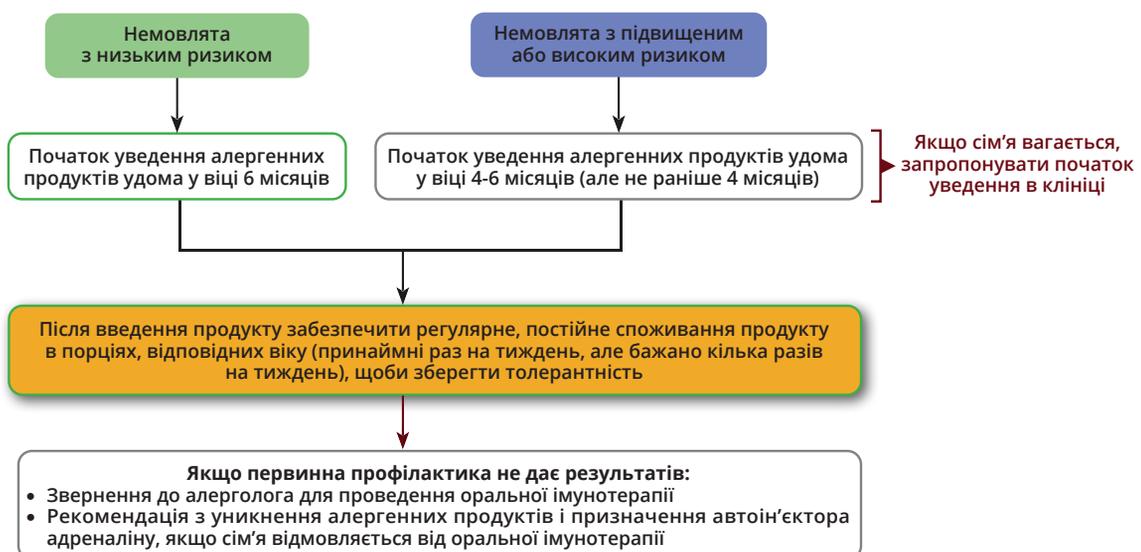


Рис. Спрощений алгоритм первинної профілактики ХА

епізодично: ризик розвитку алергії на коров'яче молоко був значно вищим у підгрупі дітей на грудному вигодовуванні, які отримували переривчасте догодовування сумішшю (тобто суміш у перші дні життя з подальшим припиненням), порівняно з групою, яка отримувала суміш щодня. Результати дослідження свідчать: коли діти стають старшими (тобто ≥ 23 місяці), мінімального щомісячного споживання алергенних продуктів може бути достатньо для підтримання толерантності.

У 2016 році в Австралії оновили рекомендації з годування немовлят, у яких була порада вводити арахіс до 12 місяців усім немовлятам. Проте поширеність алергії на арахіс (~3%) у немовлят в Австралії не змінилася, якщо порівнювати періоди 2007-2011 та 2018-2019 років, попри значне збільшення частки немовлят (28-89%), які отримували арахіс раніше. Аналіз даних популяційного дослідження EarlyNuts 12-місячних немовлят в Австралії виявив: хоча більшість сімей уводили арахіс у ранньому віці, лише ~30% немовлят споживали арахіс ≥ 2 рази на тиждень. Значна частина споживала арахіс менш ніж раз на тиждень, а деякі навіть їли арахіс лише 1 раз. Тому нерегулярне споживання може бути ключовою причиною відсутності змін у поширеності ХА, незважаючи на раннє введення.

З огляду на згадані докази, CSACI нещодавно опублікувало заяву, зосереджену на важливості постійного регулярного споживання алергенних продуктів для запобігання ХА. CSACI рекомендує як раннє введення, так і, після введення, регулярне споживання відповідних віку кількостей і текстур усіх поширених алергенів кілька разів на місяць (принаймні раз на тиждень, на думку експертів) для встановлення та підтримання толерантності. Тривалість постійного регулярного споживання в 5 років видається

достатньою для підтримання толерантності до арахісу, інші продукти можуть потребувати подібної експозиції. CSACI радить уникати одноразових або випадкових контактів після введення алергенних продуктів і рекомендує: якщо регулярне споживання неможливе, уникнення може бути кращим за переривчасте споживання (наприклад, деякі сім'ї не споживають молюсків регулярно).



РАННЄ ВВЕДЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ МОЖЕ НЕНАВМИСНО СПРИЧИНЯТИ ЗБІЛЬШЕННЯ ЧАСТОТИ ЕНТЕРОКОЛІТУ, ІНДУКОВАНОГО ХАРЧОВИМИ БІЛКАМИ



Синдром ентероколіту, індукованого харчовими білками (FPIES) є не-IgE-опосередкованою харчовою гіперчутливістю, яка зазвичай проявляється в немовлят і характеризується повторною блювотою при споживанні причинного продукту. Хоча відомо, що багато продуктів можуть спричиняти FPIES (найчастіше коров'яче молоко, соя та злаки, особливо рис і овес), FPIES, спричинений арахісом і горіхами, з'являється частіше з часу впровадження рекомендацій щодо раннього введення продуктів. Драматичне збільшення частоти FPIES, спровокованого курячими яйцями, також спостерігалось в Японії після оновлення рекомендацій.

Потрібні додаткові дослідження для визначення того, що робить певних немовлят більш схильними до FPIES, аніж інших, і чи можлива одночасна первинна профілактика як FPIES, так й IgE-опосередкованої ХА. Клініцисти мають уникати ненавмисного підвищення ризику IgE-опосередкованої ХА через надмірну настороженість щодо FPIES.



ВИСНОВКИ



Основні положення з профілактики ХА згідно з настановами CPS/CSACI:

- з метою зменшення ризику алергії на коров'яче молоко слід уникати періодичного доповнення грудного вигодовування сумішшю на коров'ячому молоці в перші місяці життя. У разі введення рекомендується постійне регулярне доповнення (наприклад, 1 пляшка на день для доповнення грудного вигодовування) для підтримання толерантності;
- немовлятам варто вводити алергенні продукти (наприклад, варені [не сирі] яйця, арахіс) у домашніх умовах у віці приблизно 4-6 місяців (але не раніше 4 місяців) у немовлят з високим ризиком та у віці 6 місяців у немовлят з низьким ризиком;
- після введення алергенних продуктів і їх переносимості потрібно регулярно (кілька разів на місяць і принаймні раз на тиждень) уживати їх у кількостях, що відповідають віковим нормам;
- слід уникати одноразового або випадкового/періодичного вживання алергенних продуктів, оскільки це може бути шкідливим і призвести до ХА.

Сучасні результати обсерваційних досліджень, РКД та метааналізів демонструють, що як раннє введення, так і регулярне споживання поширених алергенних продуктів є необхідними для первинної профілактики ХА.

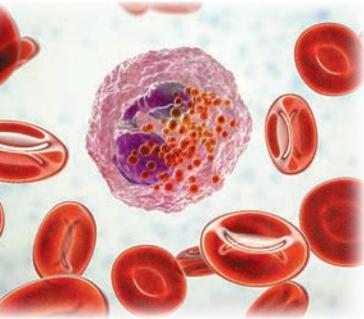
Література

Chan E.S., et al. Primary prevention of food allergy: beyond early introduction. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2024. doi: 10.1186/s13223-024-00924-5.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИМ СИНДРОМОМ*

Частина 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок



Еозинофіли – це термінально диференційовані лейкоцити з цитоплазматичними гранулами, які містять біологічно активні молекули: еозинофілпероксидазу, еозинофільний катіонний білок, основний базовий білок і декілька цитокінів, зокрема трансформувальний фактор росту- β . Еозинофіли утворюються в кістковому мозку з мультипотентних гемопоетичних стовбурових клітин, які перетворюються на попередники еозинофілів, котрі диференціюються в зрілі клітини. Зрілі еозинофіли залишають кістковий мозок і потрапляють у кров, де циркулюють приблизно 1 день, після чого мігрують у тканини: слизові оболонки

травного тракту, тимус, селезінку, лімфатичні вузли та матку. В інших здорових тканинах та органах людини еозинофіли зазвичай не трапляються. Щодо функції, то еозинофіли значною мірою сприяють захисту господаря від зовнішніх патогенів, але останнім часом їх пов'язують з регуляцією ремоделювання та фіброзу тканин, а також з регуляцією інших імунних реакцій.

Еозинофілія визначається як підвищений рівень еозинофілів у периферичній крові, що спостерігається при кількох запальних і реактивних станах. У нормі абсолютна кількість еозинофілів (АКЕ) в периферичній крові становить $(0,05-0,5) \times 10^9/\text{л}$; в аспіратах кісткового мозку на зрілі еозинофіли припадає 1-6%.

За класифікацією еозинофільних розладів Міжнародної кооперативної робочої групи з еозинофільних розладів (ICOG-EO) 2011 року з переглядом 2022 року, АКЕ $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ визначають як еозинофілію, АКЕ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ – як гіпереозинофілію (ГЕ). Своєю чергою, за ступенем підвищення АКЕ виділяють легку еозинофілію, помірну та тяжку ГЕ: $(0,5-1,49) \times 10^9/\text{л}$; $(1,5-5,0) \times 10^9/\text{л}$ і $>5,0 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. За тривалістю еозинофілія класифікується на епізодичну, тимчасову та стійку (персистивну). Єдиних критеріїв для визначення стійкої еозинофілії немає: 1) АКЕ $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ упродовж ≥ 6 місяців (Chusid M.J. et al., 1975); 2) АКЕ $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ упродовж ≥ 4 тижнів (Khoury J.D. et al., 2022); 3) АКЕ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, зареєстрована принаймні двічі впродовж щонайменше 2 тижнів (Робоча конференція з еозинофільних розладів і синдромів; Відень, 2021).

Виявлення основної причини транзиторної ГЕ та підтипу гіпереозинофільного синдрому (ГЕС) має вирішальне значення для вибору найбільш відповідного лікування й оптимальної тактики подальшого спостереження. Після першого виявлення ГЕ

потреба в лікуванні або застосуванні стратегії «спостереження й очікування» завжди ґрунтується на клінічних симптомах і потенційному ураженні органів унаслідок еозинофілії. Отже, менеджмент має визначатися індивідуально.

Критерієм тканинної ГЕ є принаймні одна з таких умов: 1) еозинофіли становлять $>20\%$ усіх ядерних клітин у зрізах кісткового мозку; 2) патолог задокументував масивну еозинофільну інфільтрацію тканин порівняно з «нормальними фізіологічними діапазонами»; 3) імунофарбування виявляє виражене позаклітинне відкладення білків, що походять від еозинофілів.

Персистивна ГЕ може асоціюватися з інфільтрацією органів і тканин, що призводить до їх пошкодження, спричиненого вивільненням молекул – ефektorів еозинофілів. Пов'язане з ГЕ пошкодження органів-мішеней асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю. ГЕ без ознак ураження органів-мішеней класифікують як ГЕ невідомого значення (ГЕ_{нз}).

ГЕ з ураженням органів, спричиненим еозинофільною інфільтрацією, визначають як ГЕС – гетерогенну групу рідкісних захворювань, які важко діагностувати та лікувати. Значні досягнення у виявленні генетичних змін, що лежать в основі ГЕ, сприяли виявленню нових варіантів ГЕС; отже, їх класифікація потребує постійного оновлення.

* Скорочений огляд заяви Італійського товариства алергії, астми та клінічної імунології (SIAAIC).

Метою заяви SIAAIC є огляд оновлених визначень і класифікацій ГЕ та ГЕС і принципів їх ведення від діагностики й оцінювання ураження органів до вибору лікування. Основна увага приділяється первинному й ідіопатичному ГЕС (ГЕС₁).

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕС

Попередні спроби класифікації ГЕС підсумовано в таблиці 1. Більшість авторів виділяють первинну (клональну), вторинну (реактивну) й ідіопатичну ГЕ, коли причина не встановлена. Найчастіше трапляється вторинна ГЕ, причинами якої можуть бути алергічні хвороби, імунодефіцитні стани, інфекції, ендокринні розлади, лейкомії, лімфоми та солідні пухлини.

Робоча група SIAAIC мала на меті створити легку для розуміння класифікацію, яка загалом відображає клінічну картину, основні механізми та потенційне значення різних гіпереозинофільних розладів. На відміну від інших класифікацій, SIAAIC розмежовує ГЕ та ГЕС, оцінюючи потенційну еволюцію гіпереозинофільних розладів у бік ГЕС. Перехресний синдром (overlap) і реактивні гіпереозинофільні розлади є окремими підгрупами. Фактично overlap стосується поєднання ГЕ з визначеним станом, не пов'язаним з ГЕ, але з хронічним перебігом з потенційним поліорганним тягарем. Натомість вторинні ГЕ виникають у відповідь на специфічний тригер (алергени або патогени) та зазвичай характеризуються ураженням одного органа. Щоб виділити клональний фон і потенційну еволюцію, лімфоцитарний підтип відокремлено від реактивних форм ГЕС.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація гіпереозинофільного синдрому[†]

Автор, рік публікації	Субкласифікація ГЕС	
Valent P. та ін., 2023	• Ідіопатичний • Первинний (неопластичний)	• Вторинний (реактивний) • Сімейний
Shomali W. та ін., 2022	• Сімейний (спадковий) • Первинний (клональний/неопластичний)	• Вторинний (реактивний) • Ідіопатичний
Leru P.M. та ін., 2019	• Вторинний (реактивний) • Неопластичний • Мієлопроліферативний • Лімфоцитарний	• Сімейний • Ідіопатичний • Перекриття (overlap)* • Асоційований** • З ураженням єдиного органа
Valent P. та ін., 2012	• Ідіопатичний • Первинний (неопластичний) • Вторинний (реактивний)	• Сімейний • Рідкісні синдроми, що супроводжуються ГЕ [†]
Fletcher S. та ін., 2007	• Реактивний • Клональний	• Ідіопатичний
Simon D. та ін., 2007	• Внутрішні еозинофільні розлади	• Зовнішні еозинофільні розлади
Klion A.D. та ін., 2006	• Мієлопроліферативний варіант • Лімфоцитарний варіант • Сімейний	• Невизначений • Перехресний синдром* • Асоційований**

Примітки. [†] До гіпереозинофільних станів належать епізодичний ангіоневротичний набряк та еозинфілія (синдром Глейха), еозинфілія гранулематоз із поліангіїтом, синдром еозинфілії міалгії, синдром Оменна та синдром гіпер-IgE. *Неповні критерії; очевидне обмеження на певні тканини/органи. **Периферична гіпереозинфілія у зв'язку з визначеним діагнозом.



Рис. 1. Класифікація гіпереозинофільних розладів, запропонована SIAAIC

Примітки. АБЛА – алергічний бронхолегеневий аспергілез; АД – atopічний дерматит; ЕГзПА – еозинфілія гранулематоз із поліангіїтом; ХРСЗНП – хронічний риносинусит з носовими поліпами; DRESS – медикаментозний висип з еозинфілією та системними симптомами.

ДІАГНОСТИКА

Симптоми та тяжкість хвороби в різних пацієнтів з еозинофілією значно відрізняються. Цікаво, що клінічні прояви ГЕ можуть бути однаковими незалежно від причини. На першому етапі діагностичного обстеження підтверджується наявність ГЕ. Надалі обстеження зосереджується на визначенні етіології ГЕ. Початкова оцінка має враховувати сімейні особливості, оскільки вкрай рідко можлива сімейна ГЕ. Наявність або відсутність реактивного процесу встановлюється на підставі клінічних і лабораторних ознак. Якщо підтверджено реактивну ГЕ (ГЕ_р), подальші зусилля спрямовуються на виявлення специфічного причинного стану (запалення, інфекція, пухлина, гіперчутливість до ліків), адже лікування ГЕ_р переважно спрямоване на лікування основного захворювання. У разі виявлення первинної клональної ГЕ вкрай важливо визначити основне гематологічне новоутворення. Пацієнтам без супутнього реактивного стану й ознак клональності попередньо встановлюється діагноз ГЕ_{нз} і призначається ретельне спостереження впродовж певного часу з акцентом на виявлення ураження органів. Для оцінки ураження органів обстеження розширюється (рис. 2). Пацієнтам з ураженням органів, пов'язаним з ГЕ, встановлюється діагноз ГЕС.

■ Виключення вторинної ГЕ

Завжди слід виключати вторинні причини еозинофілії, адже їх усунення або лікування основної хвороби визначає менеджмент у таких випадках.

Серед вірусних і бактерійних інфекцій легка еозинофілія переважно трапляється при туберкульозі та ВІЛ-інфекції, особливо за наявності паразитарних або грибкових ускладнень. Натомість ГЕ асоціюється з гельмінтозами або грибковими інфекціями. Інфекція, спричинена *Strongyloides stercoralis* – гельмінтом, що передається через ґрунт, поширена в усьому світі, може зумовлювати дискомфорт у животі або залишатися цілковито безсимптомною в хронічній стадії. З тяжкою ГЕ асоціюються паразитарний міозит, спричинений *Trichinella* та *Sarcocystis*, інфекції, зумовлені анкілостомами та *Toxocara canis*; легеневі інфекції, спричинені грибом *Coccidioides immitis* або гельмінтами *Paragonimus* і *Dirofilaria immitis*. Покрита кіркою короста та розриви ехінококових кіст іноді провокують еозинофілію. Гельмінт *Anisakis simplex*, який зазвичай потрапляє в організм із сирою рибою, може спричинити біль у животі та кропив'янку; в разі кропив'янки іноді можлива еозинофілія, хоча в більшості випадків шлунково-кишкового анізакідозу еозинофілія відсутня; описано декілька випадків збільшення кількості еозинофілів в асцитичній рідині в пацієнтів з кишковим анізакідозом, а також у плевральній рідині в пацієнта з легневим анізакідозом.



Рис. 2. Алгоритм подальших обстежень після виявлення гіпереозинофілії крові, що вказує на ГЕС

Примітки. ANA – антинуклеарні антитіла; ANCA – антинуклеарні антитіла до нейтрофілів; FGFR1 – рецептор-1 фактора росту фібробластів; FIP1L1 – фактор, що взаємодіє з PAPA та CPSF1; JAK2 – Янус-кіназа-2; PDGFRA – рецептор-а фактора росту тромбоцитів; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ¹⁸FДГ-ПЕТ – позитронно-емісійна томографія з фтор-18-флуородезоксиглюкозою; СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Частою причиною ГЕ є гіперчутливість до ліків. Прояви медикаментозно індукованої ГЕ дуже варіабельні: від ураження одного органа до декількох систем. Загалом застосування антибіотиків (β-лактами, хінолони) асоціюється з безсимптомною еозинофілією. Прикладом ураження одного органа є інтерстиційний нефрит. Поява макулопапульозного висипу можлива при застосуванні β-лактамних антибіотиків, сульфаніламідних протимікробних засобів, алопуринолу, протиепілептичних препаратів, діуретиків і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). За наявності лихоманки, гепатиту та морбіліформного висипу слід підозрювати DRESS-синдром, який можуть спричинити протиепілептичні засоби, β-лактами, хінолони, НПЗП, протитуберкульозні засоби, алопуринол.

Ключові висновки

- Вторинну ГЕ можуть спричинити певні інфекції або ліки.
- Паразитарні інфекції (гельмінтози) найчастіше асоціюються з ГЕ.
- Медикаментозно індукована ГЕ іноді призводить до відтермінованої реакції гіперчутливості, потенційно небезпечної для життя (DRESS-синдром).

■ **Неопластична ГЕ**

Декілька гематологічних злоякісних новоутворень можуть зумовити ГЕ або бути причиною вторинних ГЕ/ГЕС, що характеризується розширенням еозинофільного ряду через надмірне утворення інтерлейкіну-5 (ІЛ-5) за відсутності змін геному. Геномні перебудови притаманні первинним ГЕ/ГЕС, які класифікують на гематологічні злоякісні новоутворення, що призводять до клональної або поліклональної еозинофілії. Перша категорія охоплює гостру мієломоноцитарну лейкемію з еозинофілією та хронічну мієлоїдну лейкемію.

Гостра мієломоноцитарна лейкемія з еозинофілією (раніше FAB M4Eo) є рідкісною формою гострої мієлобластної лейкемії, що характеризується аномаліями 16-ї хромосоми [(inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11]. Симптоми хвороби зумовлені панцитопенією (анемія, інфекції через лейкопенію, кровотечі внаслідок тромбоцитопенії), а не збільшенням кількості незрілих еозинофілів у крові.

Хронічна мієлоїдна лейкемія – мієлопроліферативне новоутворення, що характеризується наявністю Філадельфійської хромосоми та конститутивно активною тирозинкіназою BCR-ABL1; характеризується збільшенням кількості циркулювальних нейтрофілів, мієлоїдних попередників, базофілів та еозинофілів. У цьому випадку еозинофіли зрідка

переважають над нейтрофілами та не асоціюються зі специфічними симптомами.

До гематологічних злоякісних новоутворень, що призводять до поліклональної еозинофілії, відносять Т-клітинні та В-клітинні лімфоми, В-клітинну гостру лімфобластну лейкемію й системний мастоцитоз. Навіть після хіміотерапії Т-клітинна лімфобластна лімфома, Т-клітинна лейкемія / лімфома дорослих і ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома асоціюються з вторинною та поліклональною периферичною еозинофілією в 30% пацієнтів. Обидва варіанти шкірної Т-клітинної лімфоми (синдром Сезарі, грибоподібний мікоз) асоціюються з підвищеним сироватковим рівнем IgE й еозинофілією у 20% пацієнтів. Визначення клональності Т-клітинних рецепторів при виявленні еозинофілії корисне для діагностики невідомих Т-клітинних лімфом. В-клітинні годжкінські та негоджкінські лімфоми зазвичай асоціюються з поліклональною тканинною еозинофілією, але еозинофілія периферичної крові здебільшого є легкою. При В-клітинних гострих лімфобластних лейкеміях виникнення поліклональної еозинофілії в периферичній крові є рідкісним явищем і зазвичай асоціюється з транслокацією t(5;14). Еозинофілія може передувати появі клінічних проявів. Причиною системного мастоцитозу є клональна проліферація тучних клітин з мутацією D816V гена *c-KIT*. Хвороба характеризується системним або алергічним ураженням шкіри (пігментна кропив'янка), селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, кісток і кісткового мозку. Вторинна та поліклональна еозинофілія в периферичній крові трапляється у 20% пацієнтів.

Солідні пухлини також можуть асоціюватися з поліклональною еозинофілією як своєрідним епіфеноменом, зокрема аденокарциноми легень, шлунка та товстої кишки, а також плоскоклітинні карциноми (шкіра, носоглотка, сечовий міхур, шийка матки, піхва, член, молочна залоза). Поліклональна еозинофілія зазвичай випереджує клінічні прояви вказаних солідних пухлин.

■ **Молекулярна діагностика гематологічних новоутворень**

На клональну природу персистивної ГЕ вказують: 1) клінічні характеристики (гепатомегалія, спленомегалія); 2) лабораторні зміни (цитопенія, тромбоцитоз, поліцитемія, моноцитоз, базофілія, підвищений рівень вітаміну B₁₂ та/або триптази в сироватці крові); 3) неможливість нормалізувати кількість еозинофілів у крові за допомогою системних кортикостероїдів. Принципи діагностики гематологічних новоутворень, які асоціюються з еозинофілією, підсумовує таблиця 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Принципи діагностики гематологічних новоутворень, пов'язаних з еозинofilією

Стан	Діагностичні інструменти та клінічне значення
Мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення з еозинofilією та злиттям генів тирозинкінази (MLN-TK)	У більшості випадків є перебудови <i>PDGFRA</i> . Пріоритетним є пошук злиття <i>FIP1L1-PDGFR</i> за допомогою гніздової ПЛР зі зворотною транскрипцією або кількісної ПЛР у реальному часі в периферичній крові. Менш чутливим методом є FISH (корисний при атипичних транслокаціях, коли ПЛР дає хибнонегативні результати). За відсутності злиття <i>FIP1L1-PDGFR</i> рекомендується традиційне каріотипування методом FISH у зразках крові або аспіраті кісткового мозку. FISH може виявляти <i>PDGFRB</i> [злиття <i>ETV6-PDGFRB</i> із хромосомною транслокацією t(5;12)(q32;p13)], <i>JAK2</i> [злиття <i>PCM1-JAK2</i> , пов'язане з t(8;9)(p22;p24)], <i>FLT3</i> [злиття <i>ETV6-FLT3</i> з t(12;13)(p13;q12)] і <i>FGFR1</i> (мієлопроліферативний синдром 8p11). Їх виявлення має вирішальне значення через чутливість до цільової терапії: інгібітор тирозинкінази іматиніб (<i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i>); інгібітори <i>FGFR1</i> ; інгібітори <i>JAK2</i>
Еозинofilія, асоційована з мієлоїдними злюкисними новоутвореннями (мієлодиспластичні неоплазми, мієлопроліферативні неоплазми, гостра мієлобластна лейкемія, системний мастоцитоз)	Будь-який зі вказаних діагнозів слід підозрювати за наявності гематологічних відхилень і клінічних проявів. Якщо ГЕ поєднується з поліцитемією та/або есенціальним тромбоцитозом, рекомендується тестування на мутації <i>JAK2 V617F</i> , <i>CALR</i> і <i>MPL</i> . Якщо ГЕ поєднується з нейтрофілією або базофілією, потрібна оцінка злиття <i>BCR-ABL1</i>
Хронічна еозинofilна лейкемія, не уточнена інакше (CEL NOS)	Діагноз устанавлюється в разі негативного скринінгу на MLN-TK і за наявності цитогенетичних, молекулярних та/або морфологічних доказів CEL NOS. Іноді клональна генетика та молекулярні зміни неспецифічні, можлива підвищена кількість бластів (>2% у периферичній крові або >5% у кістковому мозку, але <20% у крові та кістковому мозку)
Лімфоцитарний ГЕС	Може асоціюватися з клональними та/або аберантними популяціями Т-клітин, а також перебудовою гена клонального Т-клітинного рецептора. Варто провести фенотипування лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії периферичної крові або кісткового мозку. Поширеними закономірностями є відсутність CD3, збережений комплекс Т-клітинного рецептора чи подвійно негативні незрілі Т-клітини. Проте виявлялися різні профілі: CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD7 ⁻ , CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ TCRαβ ⁺ , втрата CD7 та/або CD27 ⁺ . Майже в кожного другого пацієнта спостерігалася клональна перебудова генів Т-клітинних рецепторів

Примітки. ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; FISH – флуоресцентна гібридизація *in situ*.

Ключові висновки
<ul style="list-style-type: none"> • Після виключення вторинних причин потрібно виключити клональні хвороби кісткового мозку. • ПЛР / кількісна ПЛР у реальному часі або FISH корисні для оцінювання злиття генів <i>FIP1L1-PDGFR</i> та менш поширених мутацій і перебудов, включно з <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i> і <i>FLT3 JAK2</i>. • Фенотипування лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії виявляє клональні та/або аберантні популяції Т-клітин, які асоціюються з лімфоцитарним ГЕС.

■ Оцінювання системного ураження

У пацієнтів з ГЕС можливе ураження органів з фіброзом, тромбозом, еритемою шкіри чи слизових оболонок, набряком / ангіоневротичним набряком, пухирями, виразками або екземою, легневими проявами, ураженнями травного тракту, периферичною або центральною нейропатією з неврологічним дефіцитом, еозинofilним васкулітом. За результатами ретроспективного аналізу даних 188 пацієнтів з діагнозом ГЕС у 37% була уражена шкіра, у 25% – легені, у 14% – травний тракт, у 5% – серце й у 4% – центральна нервова система (ЦНС).

Отже, після виключення вторинних причин пацієнти зі стійкою ГЕ мають пройти детальне обстеження із застосуванням методів візуалізації та гістологічних досліджень, навіть за відсутності клінічних симптомів.

Першим кроком для оцінювання стану легень є оцінювання функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень за моноокисом вуглецю (DLCO). Комп'ютерна томографія (КТ) може виявити зміни у вигляді «матового скла», ділянки консолидації або вузликові зміни. Біопсія легень виявляє

еозинofilні інфільтрати в стінках дихальних шляхів і альвеолярних перегородках, а також скупчення еозинofilів і макрофагів у повітряних просторах.

Характерні для ГЕС ураження серця охоплюють пристінкові тромби, ендоміокардіальний фіброз і рестриктивну кардіоміопатію із застійною серцевою недостатністю. Через відсутність симптомів на ранніх стадіях ураження серця обов'язково треба виконати ехокардіографію (ЕхоКГ). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу виявити ледь помітні порушення та диференціювати запальну й фіброзну стадії процесу. За відсутності еозинofilії в периферичній крові можна розглядати доцільність ендоміокардіальної біопсії після ретельного оцінювання співвідношення ризику та користі.

Ураження травного тракту може бути ізольованим або супроводжуватися ураженням інших систем. Еозинofilія тканин, оцінена за допомогою езофаго-фіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС) або колоноскопії, вважається патологічною, коли пікова кількість еозинofilів становить ≥15 клітин на поле зору великого збільшення у стравоході, ≥30 клітин у шлунку або тонкій кишці та ≥60 клітин у товстій кишці.

Ключові висновки
<ul style="list-style-type: none"> • ГЕС визначають як системний стан з патобіологічним навантаженням еозинofilів, включно з порушеннями коагуляції, запаленням і пошкодженням тканин. • Питання ураження органів потребує спеціального розгляду та проведення відповідних досліджень.

Література

Caminati M., Brussino L., Carlucci M., et al. Managing patients with hypereosinophilic syndrome: a statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (SIAAIC). *Cells*. 2024 Jul 11; 13 (14): 1180. doi: 10.3390/cells13141180.

НОМЕНКЛАТУРА АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ: ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Стрімке зростання сучасних діагностичних інструментів, включаючи оміксні технології (епігеноміку, транскриптоміку, протеоміку, інтерактоміку, нанотехнології тощо), а також доступ пацієнтів до широкомасштабного медичного обслуговування сприяли появі значної кількості неупереджених даних, що дають змогу поглиблено характеризувати захворювання. Зокрема, для алергічних захворювань було виявлено нові ендотипи, що забезпечило поступовий перехід від опису, зосередженого на симптомах, до визначення біомаркерів і складних патогенетичних і метаболічних шляхів.

Новий позиційний документ Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) у відповідь на ці виклики представив сучасну номенклатуру алергічних захворювань, не відкидаючи при цьому попередні класифікації початку ХХ століття.

НОВА КОНЦЕПЦІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У 2001 році номенклатурна робоча група EAACI під керівництвом професора Каролінського університету (Швеція) С. Йоханссона опублікувала номенклатуру алергічних захворювань. У цьому документі підвищена чутливість поділяється на такі категорії: реакції, опосередковані імуноглобуліном Е (IgE), які включають atopічні та неatopічні стани (укуси комах, харчова алергія, ліки, гельмінти); не-IgE-опосередковані розлади, які є клітинно-опосередкованими реакціями, що включають Т-лімфоцити (контактний дерматит), імуноглобулін G – IgG (алергічний альвеоліт) й інші імунні клітини, наприклад еозинофіли (гастроентеропатія);

а також неалергічні реакції, до яких не залучені імунні механізми [21, 26].

Зважаючи на прогрес у розумінні імунних механізмів і нових терапевтичних можливостей, новий позиційний документ EAACI містить необхідне оновлення власної попередньої номенклатури, а також класифікації Всесвітньої організації з питань алергії (рис. 1).

Нова концепція ґрунтується на розумінні різних характеристик і функцій комплексних імунних реакцій типів 1, 2 та 3, а також реакцій, опосередкованих тканинами, які відіграють вирішальну роль в імунозалежних розладах, як-от алергія або аутоімунітет.

Сучасне визначення алергії має відобразити патофізіологічну складність цих станів, зокрема таких, що зумовлені гіперчутливістю імунної системи, спричиненою нешкідливими речовинами довкілля. Хоча традиційно механізми алергії пов'язані з реакцією клітин Т2, останні відкриття показали ендотипи алергічних захворювань, що пов'язані зі шляхами активації Т1 або Т3, які раніше вважалися залученими до різноманітних імуноопосередкованих

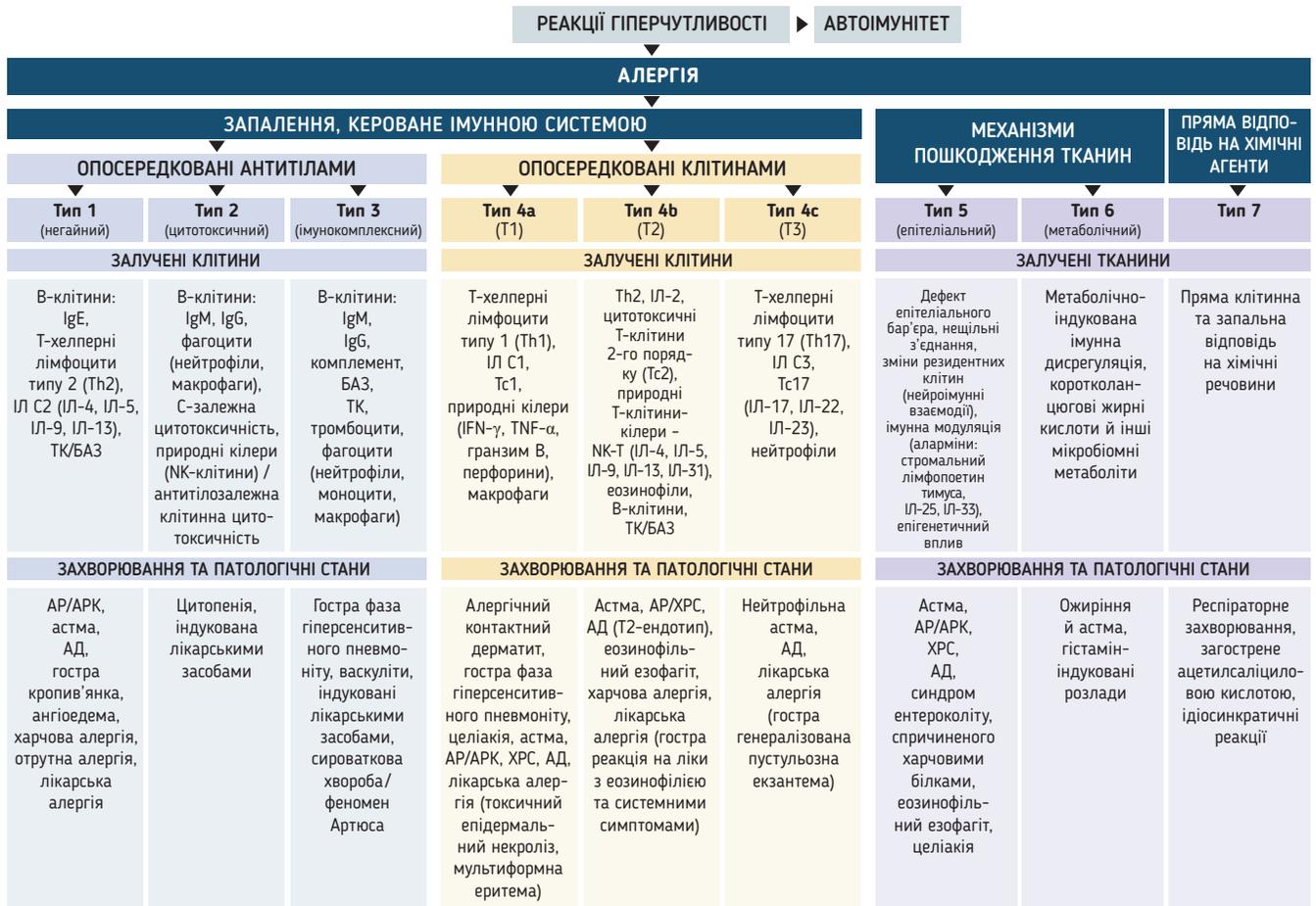


Рис. 1. Номенклатура алергічних захворювань (EAACI, 2023)

Примітки: IL – інтерлейкіни; ТК – тучні клітини; БАЗ – базофіли; IFN-γ – інтерферон-γ; TNF-α – фактор некрозу пухлин-α; АР – алергічний риніт; АРК – алергічний ринокон'юнктивіт; АД – атопічний дерматит; ХРС – хронічний риносинусит.

захворювань (у тому числі автоімунних), що характеризуються механізмами, відмінними від алергії [34-36].

МЕХАНІЗМИ НАЙВАЖЛИВИШИХ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

□ Тип 1, або негайна відповідь

IgE-залежні реакції типу 1 включають фазу сенсibilізації й ефекторну фазу та виникають у пацієнтів з алергічним ринітом (АР), алергічним ринокон'юнктивітом (АРК), астмою, гострим атопічним дерматитом (АД), кропив'янкою / ангіоневротичним набряком, алергією на харчові продукти, отрути та ліки (рис. 2) [40].

Класичними алергенами, що спричиняють гіперчутливість типу 1, є пилок (дерев, трав і бур'янів), кліщі домашнього пилу, спори цвілі, таргани, шерсть тварин, слина та сеча (котів, собак, хом'яків, морських свинок), отрути комах (бджіл, ос, мурах), харчові продукти (арахіс, горіхи, молоко, яйця, риба, молюски, соя, пшениця, фрукти, овочі), латекс (рукавички, повітряні кулі, презервативи) та ліки (пеніцилін й інші

β-лактамі антибіотики, сироватки та вакцини, інсулін, моноклональні антитіла й інші кліткові препарати).

□ Тип 2, або опосередкована антитілом реакція клітинної цитотоксичності

Реакції типу 2 зазвичай зумовлені ліками, які вважають причиною алергічної цитопенії. Проте реакції типу 2 є важливою патогенетичною подією при кількох автоімунних захворюваннях, як-от імунна тромбоцитопенія, автоімунна гемолітична анемія, автоімунна нейтропенія, хвороба Бірмера, синдром Гудпасчера, гемолітична хвороба плода та новонародженого (еритробластоз), міастенія ґравіс, пухирчатка й реакції на переливання крові, пов'язані з невідповідністю груп крові [61-64].

При лікарсько-залежних алергічних реакціях типу 2 препарат або його метаболіт спочатку зв'язується з білками на клітинній мембрані. Згодом антитіла проти ліків і комплекс «ліки – мембранний білок» зв'язують і активують комплемент або зв'язуються у-рецептором Fc-фрагмента (FcγR) на ефекторній клітині, як-от NK-клітина, еозинофіл, макрофаг або нейтрофіл, зрештою індукуючи цитоліз (рис. 3).

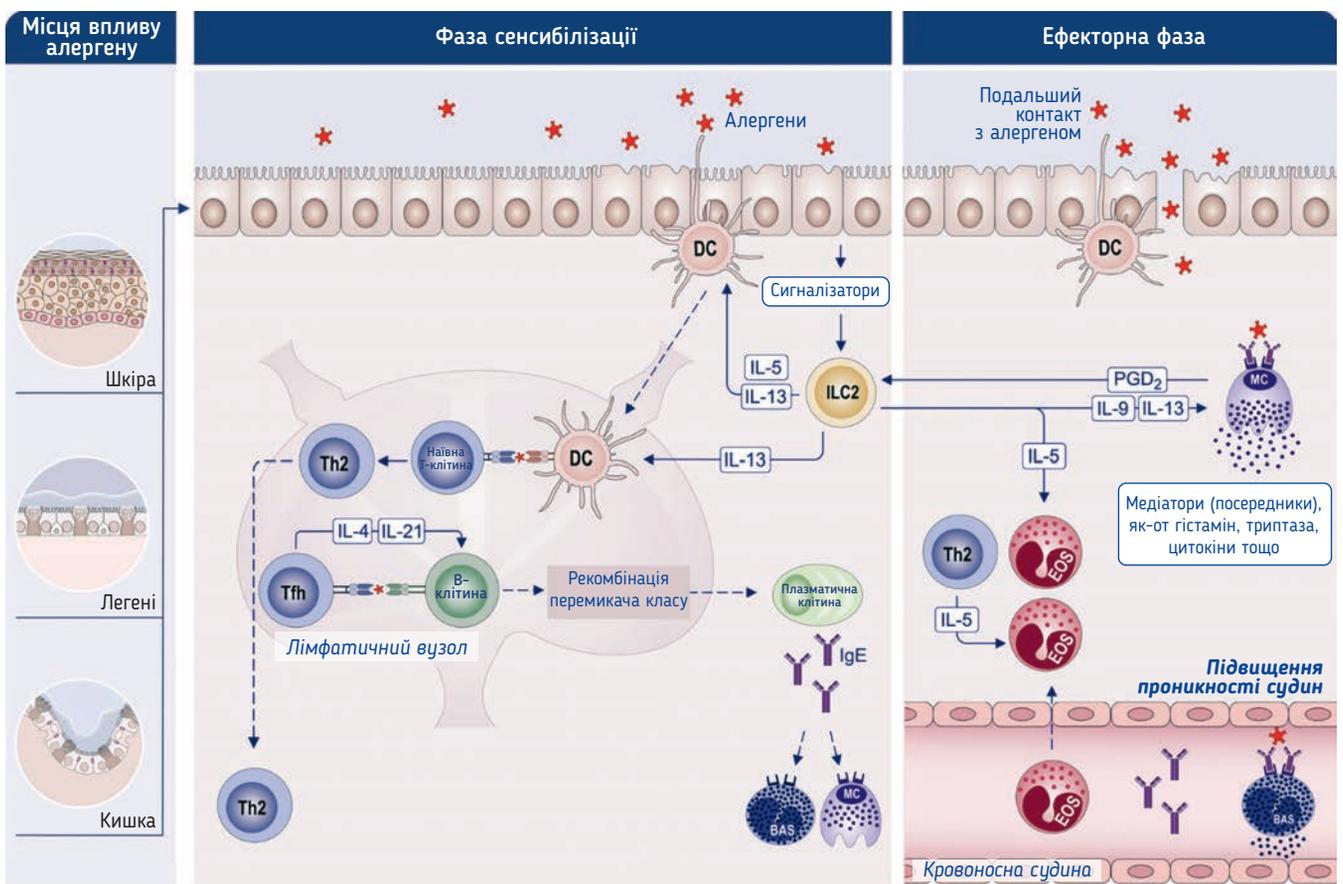


Рис. 2. Механізми гіперчутливості типу 1 при АР, АРК, астмі, гострій кропив'янці / ангіоневротичному набряку, харчовій, отрутній і лікарській алергії

Примітки: DC – дендритні клітини; MC – тучні клітини; BAS – базофіл; PGD2 – простагландин D2; EOS – еозинофіл.

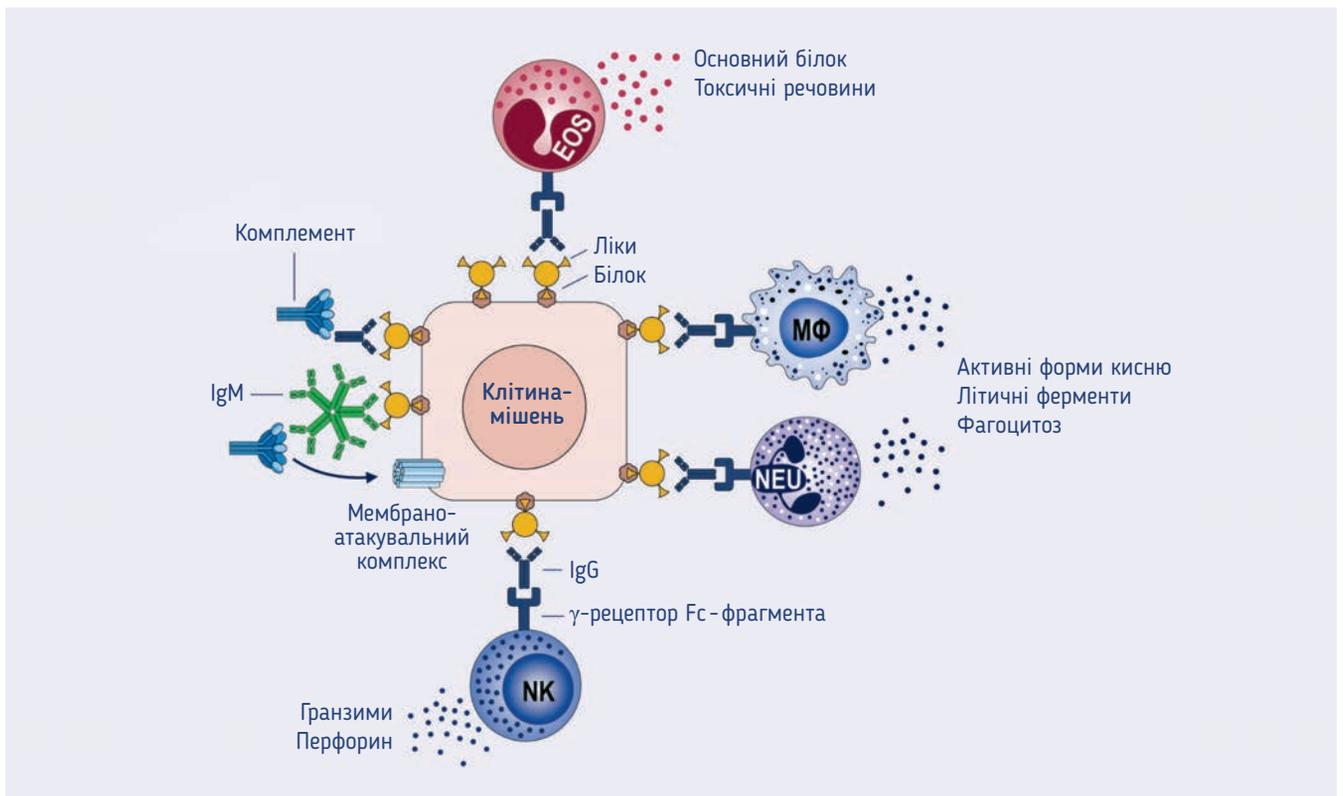


Рис. 3. Механізм гіперчутливості типу 2, що включає алергічну цитопенію

Примітки: EOS – еозинофіл; Мф – макрофаг; NEU – нейтрофіл.

□ Реакції типу 3, або опосередковані імунним комплексом

Алергічні реакції типу 3 включають гостру фазу гіперсенситивного пневмоніту (алергічний альвеоліт), медикаментозний васкуліт, сироваткову хворобу та реакцію Артюса. Вони пов'язані з кількома аутоімунними захворюваннями, включаючи системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і постстрептококовий гломерулонефрит [9].

Алергічні реакції гіперчутливості типу 3 опосередковуються антитілами (IgM, IgG), які зв'язують розчинні антигени, наприклад ліки, отрути або інші алергени, з утворенням комплексів «антиген – антитіло». У результаті зниженого кліренсу внаслідок послаблення функції системи активації моноцитів або збільшення вироблення комплексів «антиген – антитіло» (наприклад, у разі хронічних інфекцій, аутоімунних або неопластичних захворювань) імунні комплекси відкладаються в тканинах, які є пористими, й дають імунним комплексам змогу проникати в них і спричиняти запалення (невеликі кровоносні судини, синовіальна оболонка суглобів, клубочки нирок, легеневі альвеоли тощо). Це призводить до позасудинної активації системи комплементу, який вивільняє хемотаксичні агенти, що приваблюють нейтрофіли, зумовлюючи запалення та пошкодження тканин (рис. 4) [69].

□ Тип 4, або клітинно-опосередковані реакції

Історично ці реакції називали «уповільненим типом» через спостереження, що симптоми розвиваються від кількох годин до днів після впливу. Різні підгрупи Т-клітин опосередковують відповіді типу 4 через різні специфічні шляхи, демонструючи високий ступінь гетерогенності, що відображає відмінні фенотипові особливості лімфоцитів пам'яті. Деякі механізми захворювання можна пояснити лише взаємодією кількох підтипів гіперчутливості типу 4.

□ Тип 4a: імунна відповідь Т1

Реакції типу 4a вважають відповідями Т1, опосередкованими клітинами пам'яті Th1 і Tc1, які набувають свого фенотипу під час впливу інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-12, ІЛ-23 й інтерферону-γ (ІFN-γ). Типовими клінічними проявами реакції типу 4a є алергічний контактний дерматит, хронічна фаза гіперсенситивного пневмоніту та целіакія. Реакції типу 4a також можуть бути актуальними для не-T2-ендотипів астми, АР, хронічного риносинуситу (ХРС) або АД (рис. 5). Ці механізми також пояснюють немиттєві алергічні реакції на ліки, які виникають після гаптенізації препарату білком-носієм [75].

□ Тип 4b: імунна відповідь Т2

Найхарактерніший прояв реакції гіперчутливості типу 4b можна спостерігати в класичній алергічній реакції з хронічним запаленням дихальних

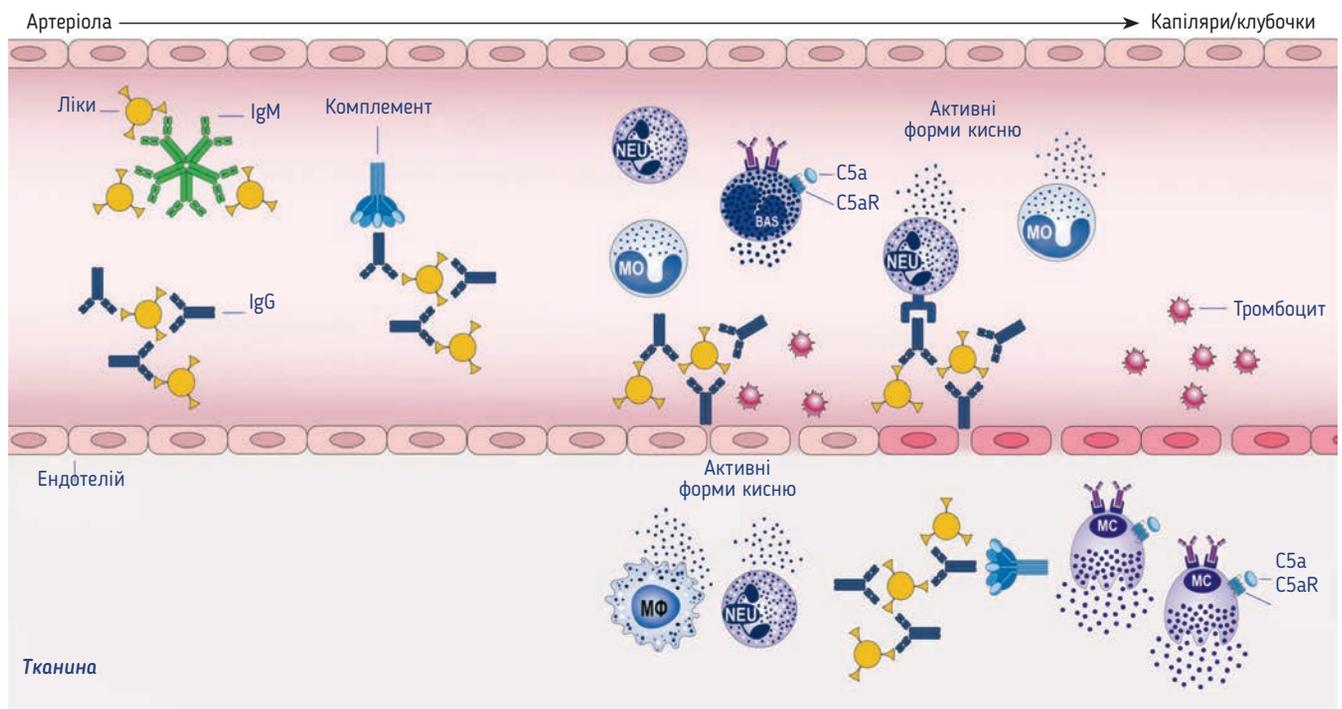


Рис. 4. Механізми гіперчутливості типу 3, що включають гостру фазу гіперсенситивного пневмоніту, медикаментозний васкуліт, сироваткову хворобу та реакцію Артюса

Примітки: МО – моноцит; BAS – базофіл; NEU – нейтрофіл; МС – тучна клітина; C5a – фрагмент комплексу C5a; C5aR – рецептор компонента комплексу C5a.

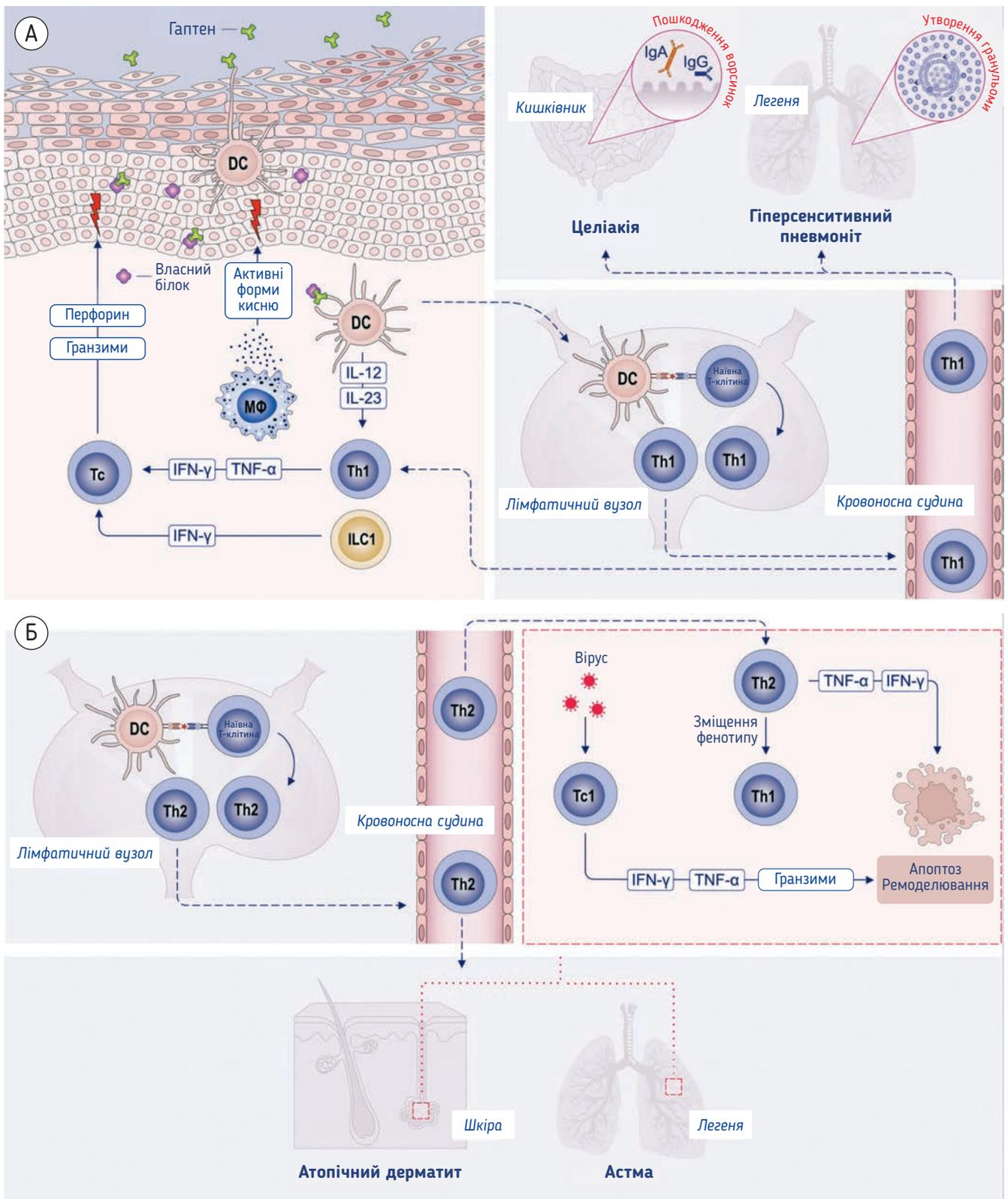


Рис. 5. Механізми гіперчутливості типу 4а, включаючи алергічний контактний дерматит, хронічну фазу гіперсенситивного пневмоніту та целиакію (А), а також не-Т2-ендотипи астми й АД (Б)

Примітки: DC – дендритна клітина; МФ – макрофаг; IFN- γ – в Інтерферон- γ ; TNF- α – фактор некрозу пухлин- α .

шляхів при АР, ХРС, астмі й АД (ендотип Т2), харчовій алергії, еозинофільному езофагіті або білково-контактному дерматиті. Клітини Th2, ІЛ С2, природні кілери (NK-клітини), еозинофіли та макрофаги є головними гравцями в імунній відповіді типу 4b.

Гіперчутливість типу 4b і типу 1 збігаються на останній стадії, коли запускається синтез IgE. Клітини E2 через вивільнені цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-13) індуюють синтез IgE. При цьому основний ефекторний механізм

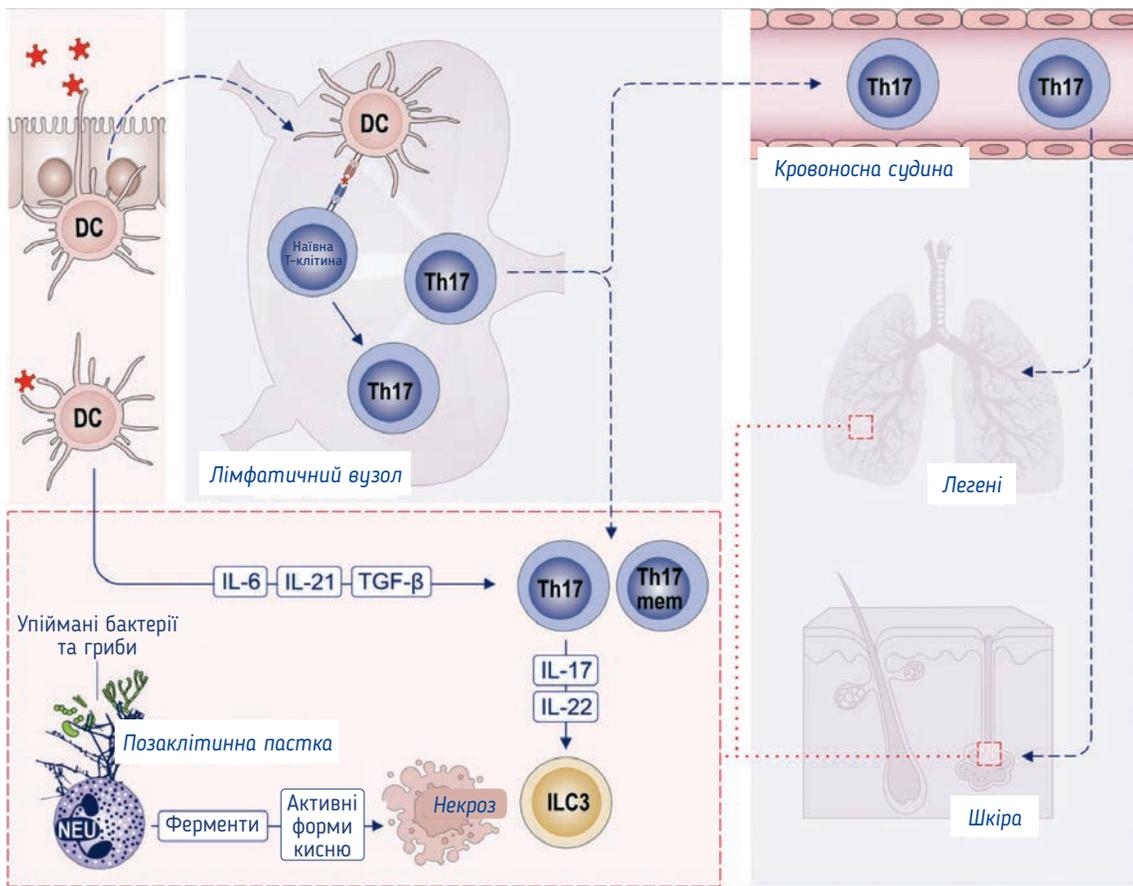


Рис. 6. Механізми гіперчутливості типу 4с у патогенезі АД, ХРС із поліпозом носа та нейтрофільної астми

Примітки: DC – дендритна клітина; Th17 мем – Th17-клітина пам'яті.

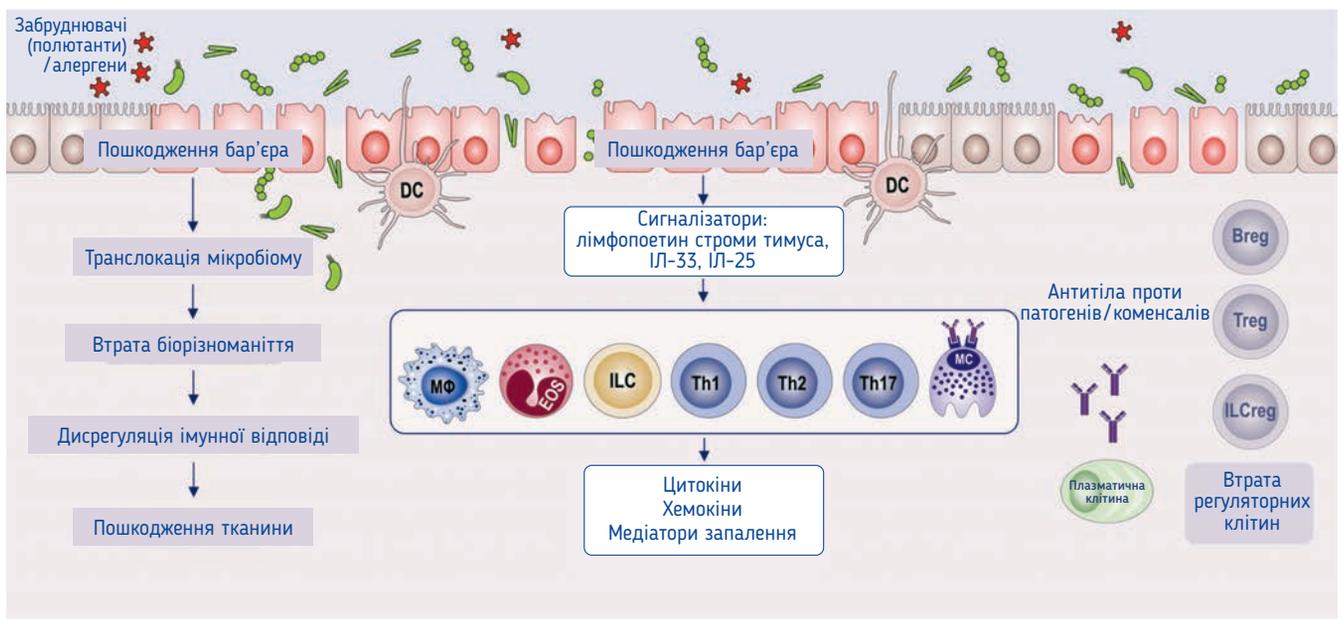


Рис. 7. Механізми гіперчутливості типу 5

Примітки: DC – дендритна клітина; Мφ – макрофаг; EOS – еозинофіл; ILC – ІЛ С; МС – тучна клітина; Breg – регуляторні В-клітини; Treg – регуляторні Т-клітини; IL Creg – регуляторні клітини ІЛ С.

включає активацію еозинофілів через ІЛ-5. Окрім того, гіперчутливість типу 4b та типу 5 збігається в активації епітеліальних клітин і відкритті епітеліальних бар'єрів, а також дренажі запалення в просвіт бронхів.

Тип 4с: імунна відповідь Т3

У разі гіперчутливості типу 4с клітини Th17 та ІЛ С3 відіграють ключову роль, продукуючи цитокіни сімейства ІЛ-17, які індукують залучення

нейтрофілів посилюють продукцію цитокінів Th2, що призводить до запалення. Певні бактеріальні та грибові компоненти можуть стимулювати реакцію Th17. Ці відповіді призводять до пошкодження тканин через «дихальний вибух», вивільнення ферменту або нейтрофільну позаклітинну пастку (рис. 6) [105].

□ **Тип 5: дефект епітеліального бар'єра**

Останніми роками було досягнуто значного прогресу в розумінні різних фенотипів і ендотипів запальних захворювань слизової оболонки / шкіри, як-от хронічний АР, АРК, ХРС, АД, астма чи індукований харчовими білками синдром ентероколіту, еозинофільний езофагіт і целіакія.

Було виявлено, що ці стани не є однорідними захворюваннями, а визначаються сукупністю симптомів, які можуть бути результатом різних патологічних механізмів [121]. У деяких випадках запальний процес відображає змінену бар'єрну функцію шкіри або слизової оболонки, а не є наслідком первинної імунної дисрегуляції [122]. Порушення функції епітеліального бар'єра полегшує активацію імунної системи та згодом призводить до хронічного запалення. Активація сенсорних нервів, що спричиняє розвиток симптомів алергії, також пов'язана зі втратою бар'єра (рис. 7).

Вплив забруднювачів повітря, хімічних речовин й інших чинників довкілля може порушити епітеліальні бар'єри та позначитися на мікробіомі й імунній системі. Це полегшує для чужорідних речовин і мікроорганізмів процес проникнення глибше до тканин, наслідком чого є імунна/запальна відповідь, яка може ініціювати або загострювати багато хронічних запальних захворювань [134].

Здорова мікробіота на поверхні слизового бар'єра регулює численні аспекти бар'єрного гомеостазу. Проте зменшення біорізноманіття та зміни у складі й метаболізмі мікробіоти кишківника та шкіри пов'язані з різними запальними станами, включаючи астму, алергічні захворювання, запальні захворювання кишківника, цукровий діабет 1 типу й ожиріння [136].

□ **Тип 6: метаболічно нейтральний**

Паралельно із загальним зростанням рівня ожиріння кількість пацієнтів з ожирінням і астмою різко зросла протягом останніх кількох років [138]. Ожиріння може впливати на запальні реакції безпосередньо (наприклад, через вивільнення медіаторів запалення із жирової тканини) або опосередковано (наприклад, через типові зміни в харчуванні, пов'язані з ожирінням, як-от високий рівень оброблених жирів і низький рівень клітковини) [140]. Збільшення індексу маси тіла пов'язано з підвищенням рівня циркулювальних медіаторів запалення

та збільшенням кількості нейтрофілів і еозинофілів у крові [141].

У хворих на астму з ожирінням спостерігається додатковий вплив цих станів на посилення вивільнення прозапальних медіаторів і алергічне запалення дихальних шляхів, а також на модифікацію мікробіому кишківника, носа, ротової порожнини та легень, що є тісно пов'язаним із запальними реакціями [144].

Метаболічна дисрегуляція при діабеті й ожирінні також пов'язана з нещільністю епітеліального бар'єра. Імунні клітини, активовані в «дірявих» бар'єрних ділянках, особливо в кишківнику, можуть мігрувати до віддалених органів і спричиняти запалення. Паралельно з метаболічними змінами при ожирінні спостерігається порушення кишкової мікробіоти разом зі стійкою запальною реакцією низького ступеня в кишківнику та жировій тканині [146].

Дисбаланс мікробіому кишківника (дисбіоз) може призвести до відхилення імунної відповіді та збільшити ризик хронічних захворювань, включаючи алергію або автоімунітет. Показано, що гістамін, медіатор запалення, регулює імунну відповідь і синтезується в мікробіомі кишківника певними бактеріями, як-от *Lactobacillus* і *Escherichia* [147, 148]. Також нещодавно було ідентифіковано кілька нових імуномодифікувальних метаболітів (наприклад, метаболіти триптофану, коротколанцюгові жирні кислоти), нерегульована секреція котрих може також спричинити розвиток алергії.

□ **Тип 7: пряма клітинна та запальна відповідь на хімічні речовини**

Реакції типу 7 виникають у пацієнтів з АР, АРК, астмою, АД, гострою кропив'янкою / ангіоневротичним набряком і алергією на ліки.

Ідіосинкратичні реакції включають перехресну гіперчутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема існує принаймні три різні фенотипи залежно від наявності чи відсутності основного респіраторного або шкірного захворювання: респіраторні захворювання, що загострюються НПЗЗ, у хворих із ринітом та/або астмою з поліпозом носа чи без нього; шкірні захворювання, загострені НПЗЗ, у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою; НПЗЗ-індукована гостра кропив'янка / ангіоневротичний набряк у здорових осіб [151]. Останнім часом було широко описано інші фенотипи, що складаються з одночасної присутності шкірних і респіраторних симптомів після прийому НПЗЗ [152]. Основний механізм цих реакцій пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази-1 і вивільненням ейкозаноїдних медіаторів у сприйнятливих осіб [153].

ВИСНОВКИ

Реакції гіперчутливості, описані Джеллом і Кумбсом, були розширені на дев'ять різних типів, що включають антитіла (1-3), клітинні (4а-с) та тканинні механізми (5-6), а також пряму відповідь на хімічні речовини (7). Типи 1-3 пов'язані з класичними та нещодавно описаними клінічними станами. Тип 4 (а-с) визначено й деталізовано відповідно до поточного розуміння відповідей Т1, Т2 та Т3. Типи 5-6 включають дефекти епітеліального бар'єра й метаболічну імунну дисрегуляцію, тоді як прямі клітинні та запальні реакції на хімічні речовини охоплені типом 7. Прикметно, що в клінічних умовах може виникнути кілька комбінацій змішаних типів.

Новий підхід ґрунтується на механізмах захворювання й ендотипах, а не на фенотипах, що покращує розуміння зв'язку між різними алергічними захворюваннями, які можуть співіснувати в одній людині, одночасно або в різні моменти часу протягом життя.

Головні відкриття включають роль підмножин Т-клітин, вірусних загострень, дисфункції епітеліального бар'єра тощо, а також можливість існування комбінації різних реакцій гіперчутливості.

Нова номенклатура має сприяти кращому розумінню етіології, механізмів, профілактики, діагностики та персоніфікованого лікування алергічних захворювань.

Література

Jutel M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78 (11): 2851-2874. doi: 10.1111/all.15889.



МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar
РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

Ексклюзивно

Професійно

Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

Ніксар®

Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для симптоматичного лікування сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1, 2, 3}

АЛЕРГІЯ ПІД КОНТРОЛЕМ^{2,3}



 **Ніксар 10 мг**
з 6 до 11 років^{2*}

 **Ніксар 20 мг**
з 12-ти років³



 **24 h** 24 години доведена ефективність^{2,3}

 **1 таблетка** на добу^{2*,3}

 **Швидкий початок дії⁴**

Інформація про лікарські засоби для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням НІКСАР®, НІКСАР® 10 МГ, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Для отримання додаткової інформації про продукт, включаючи повний перелік побічних ефектів, протипоказань і особливостей застосування.

Скорочена інструкція для медичного застосування² **Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Лікарський засіб Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компоненту препарату. **Спосіб застосування та дози.** Таблетку покласти в порожнину рота, де вона швидко диспергується у слині або диспергувати у воді перед застосуванням. 1 таблетка 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку. Тривалість лікування: алергічний ринокон'юнктивіт - тільки в період контакту з алергенами; сезонний алергічний риніт - лікування можна припинити після пом'якшення симптомів та поновлювати після їх повернення; цілорічний алергічний риніт - безперервно застосовувати впродовж періоду контакту з алергенами; кропив'янка - залежить від характеру, тривалості та динаміки симптомів. Дані щодо застосування біластину вагітним жінкам відсутні або обмежені. **Побічні реакції.** Часто: Риніт, головний біль, алергічний кон'юнктивіт, біль у животі/біль у верхньому відділі живота, сонливість. Категорія відпуску: за рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування³ **Склад:** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компоненту препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям від 12 років: 1 таблетка 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку. Таблетки запивати водою. Тривалість лікування: алергічний ринокон'юнктивіт - тільки в період контакту з алергенами; сезонний алергічний риніт - лікування можна припинити після пом'якшення симптомів та поновити після їх повернення; цілорічний алергічний риніт - безперервно застосовувати впродовж періоду контакту з алергенами; кропив'янка - залежить від характеру, тривалості та динаміки симптомів. Дані щодо застосування біластину вагітним жінкам відсутні або обмежені. **Побічні реакції.** Часто: сонливість, головний біль. Категорія відпуску: без рецепту.

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок одночасне застосування біластину з інгібіторами P-глікопротеїну, такими, наприклад, як кетоконазол, еритроміцин, циклоспорин, ритонавір або дилтіазем, може призводити до підвищення рівня біластину в плазмі та, отже, до збільшення ризику виникнення побічних реакцій. Тому пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів P-глікопротеїну^{2,3}.

1. Перелік оригінальних (інноваційних) лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, станом на 05.08.2025 <https://www.dec.gov.ua/announcement/publikuyemo-onovljeniy-proyekt-pereleku-orgynalnih-innovatsijnih-likarskyh-zasobiv-zarejestrovanyh-v-ukrayini-stanom-na-09-04-2025-ta-vklyuchenyh-do-nacjonalnogo-pereleku-osnovnyh-likarskyh-zasob/> (останній доступ: 09.2025). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 10 МГ, дата останнього перегляду 18.10.2023 РП UA/13866/02/01 3. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® дата останнього перегляду 20.02.2025 РП №UA/13866/01/01 4. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391-398. *з масою тіла не менше 20 кг.

UA-NIX-04-2025_V1_Press. Затверджено 11.09.2025

Адреса представництва «Берлін-Хемі /А. Менаріні Україна ГмбХ»: Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494-33-88 E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua

 **BERLIN-CHEMIE**
MENARINI