

- Настанова ARIA-EAACI 2024-2025 з лікування алергічного риніту. Частина 2: рекомендації щодо пероральної й очної терапії
- Доступність і вартість терапії алергічного риніту у світі: опитування експертів ARIA
- Календар цвітіння як додатковий інструмент управління симптомами при полінозі

Бепантен® Сенсідерм

ЗАСПОКОЮЄ ТА ВІДНОВЛЮЄ ШКІРУ

При легкому та помірному ступені atopічного дерматиту та для шкіри, схильної до atopії

- Допомагає відновити порушений шкірний бар'єр¹
- Заспокоює свербіж вже через 30 хвилин¹
- Не містить стероїдів
- Для немовлят¹, дітей та дорослих



1. Stettler H et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. Key Opin Med – Dermatol News 2016;11:1-7

Реклама медичного виробу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Бепантен® Сенсідерм. Сертифікат відповідності №108/24/MD від 28.05.2024. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал, 4-6. СН-20241022-106

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг

Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл



- ✓ Подвійний ефект (анти-Н₁ + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

1. Munoz-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, № 8, P.796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donado 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. Vuurman 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):288-297. 9. Barbano MJ 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, симпозіумах 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 25.05.2026 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*



*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, еuforia, артеріальна гіпотензія, tachycardia та ін. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ДПС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-1. Тел: +38 (044) 496 05 39. Візуалізація згенерована із використанням штучного інтелекту.

У номері:

ЛАБІРИНТ ЗНАТЬ

- 5 Календар цвітіння як додатковий інструмент управління симптомами при полінозі

КОНФЕРЕНЦІЯ

- 12 Шкірний свербіж: патогенез, клінічні фенотипи та сучасні підходи до лікування

ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ

- 17 Новий погляд на механізми патогенезу харчової алергії в дітей.
Частина 1: імунні сигнатури, пов'язані з розвитком і тяжкістю алергічних реакцій

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 24 Фактор активації тромбоцитів за хронічного риносинуситу з поліпозом носа: патогенетична роль і мішень для цільової терапії
- 66 Ефективність і безпека пероральних антигістамінних препаратів у лікуванні алергічного риніту: мережевий метааналіз

У ФОКУСІ ЗНАТЬ

- 27 Атопічний дерматит: бар'єроорієнтований підхід у світлі сучасних рекомендацій

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 30 Настанова ARIA-EAACI 2024-2025 з лікування алергічного риніту. Частина 2: рекомендації щодо пероральної й очної терапії
- 50 Ведення пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом. Частина 2

ALLERGYREVIEW

- 40 Доступність і вартість терапії алергічного риніту у світі: опитування експертів ARIA
- 58 Біомаркери негайної гіперчутливості до ліків

ІННОВАЦІЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

- 46 «Лікар – лабораторія – пацієнт»: як інноваційні лабораторні проекти підвищують рівень алергології в Україні

КАЛЕНДАР ЦВІТІННЯ ЯК ДОДАТКОВИЙ ІНСТРУМЕНТ УПРАВЛІННЯ СИМПТОМАМИ ПРИ ПОЛІНОЗІ

Підготувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Через дихальні шляхи людини щодня циркулює приблизно від 8000 до 10 000 літрів повітря.

У складі атмосферного повітря крім суміші азоту, кисню, водяної пари й інших газів містяться тверді елементи та мікроорганізми. Імунна система виявляє антигени й частинки, які можуть бути шкідливими, та відповідає за розрізнення власного від чужорідного.

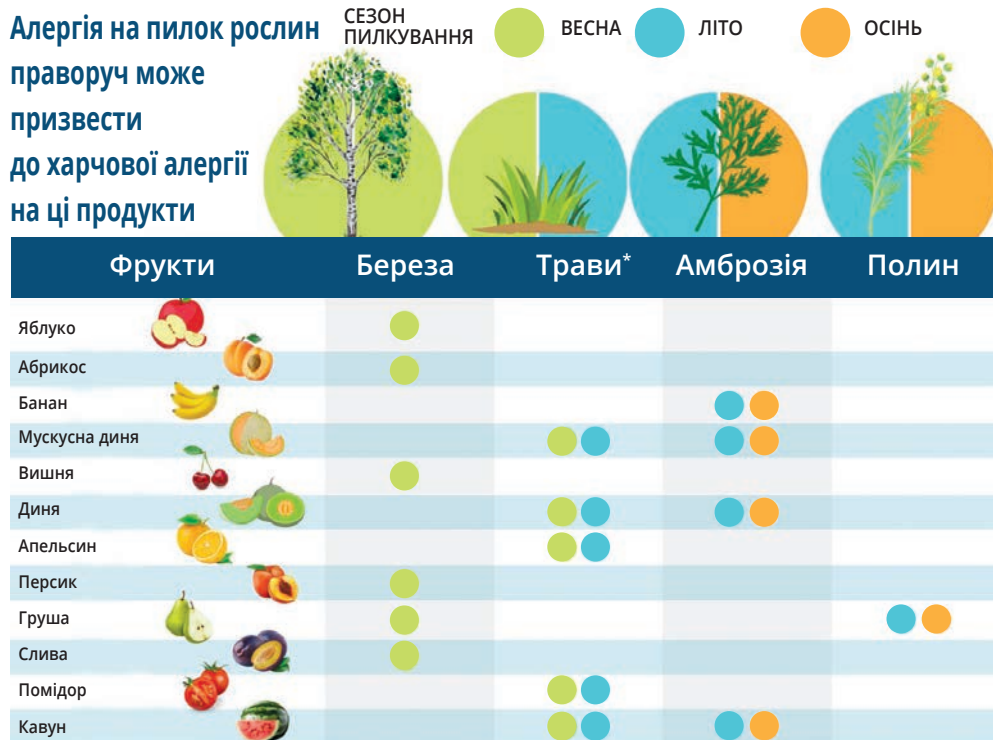
На деякі складові повітря (аероалергени) в генетично схильних осіб імунна система реагує сенсibiliзацією та синтезом антитіл імуноглобуліну Е.

Вагому частку серед аероалергенів займає пилок [1].

Поліноз визначається як поява очних (кон'юнктивіт), носових (риніт) та/або респіраторних симптомів (астма) внаслідок удихання пилку в сенсibiliзованих осіб. Клінічний стан сезонного ринокон'юнктивіту відомий як «сінна лихоманка». Пилко є домінуючим аероалергеном і однією з основних причин алергічного риніту (АР) і астми. У світі рівень сенсibiliзації до пилоквих алергенів становить близько 40%, і понад 400 мільйонів людей страждають від симптомів зумовленого полінозом АР [2]. 51,9% усіх пацієнтів з АР сенсibiliзовані до певного типу пилку (останній є найпоширенішим алергеном при АР), пилок також є

найчастішим алергеном у 43,8% пацієнтів з астмою. Пилко може спричиняти запалення шкіри та харчову алергію через структурну гомологію харчових антигенів з деякими пилковими алергенами (рис. 1). Сенсibiliзація до пилку може бути безпосередньою причиною запалення стравоходу, шлунка та/або кишківника [3].

Вплив пилку послаблює імунітет і підвищує сприйнятливність до інфікування рино- та респіраторно-синцитіальним вірусом. Пилкові зерна різних таксонів рослин вивільняють іще неідентифіковані сполуки, які пригнічують вироблення протівірусних λ-інтерферонів у клітинах респіраторного епітелію [5].



* Тимофієві та садові види

Рис. 1. Пилкова алергія, що може спровокувати харчову алергію [4]

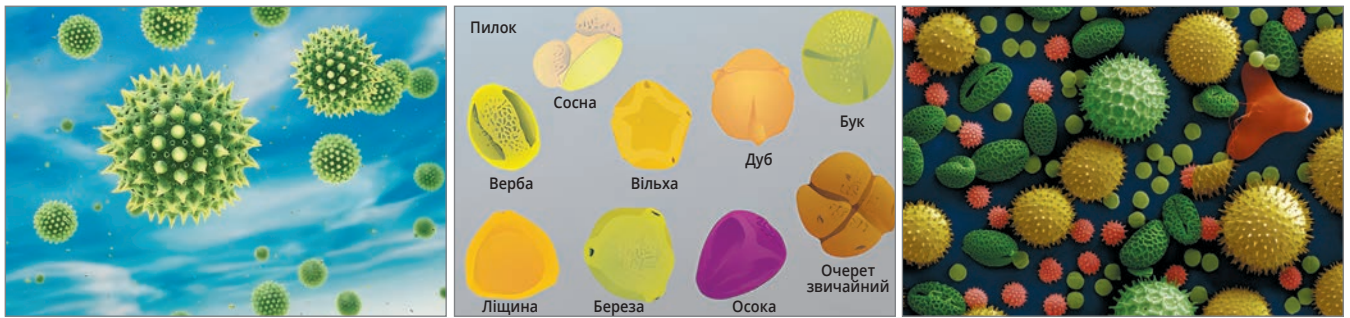


Рис. 2. Пилкові зерна [6-8]

Пилок – це життєздатні чоловічі гамети, потрібні для розмноження більшості рослин (рис. 2). Їхня функція полягає в заплідненні жіночої частини квітки того самого виду. Запилення може бути ентомофільним, здійснюваним комахами, або анемофільним, коли за поширення пилку в атмосфері відповідає вітер [1]. Натепер описано понад 1000 різних алергенів, з яких близько 200 зареєстровані як алергени рослинного походження, що переносяться повітрям [2]. Основними анемофільними видами рослин є трави, дерева та бур'яни, пилковий покрив яких (екзина) забезпечує їм стійкість до несприятливих умов довкілля. Родина *Poaceae* (злакові трави) є найважливішою родиною, що спричиняє пилкову алергію в усьому світі. Серед дерев найрелевантнішими є види порядку букових (береза, ліщина та дуб), що переважають у Північній Європі, тоді як у Середземноморському регіоні особливий інтерес становить пилок оливи. Найвідомішими бур'янами є парітарія (родини кропив'яних), полин і амброзія [1]. Анемофільні рослини мають великі тичинки, розташовані на довгих, добре оголених нитках, часто організованих у вигляді сережок. Їхні квітки зазвичай не мають кольору, запаху та нектару й виділяють велику кількість пилку в теплу суху погоду [5].

Розмір пилку перебуває в діапазоні від 10 до 100 мкм. Захисні механізми в слизовій оболонці носа та верхніх дихальних шляхах видаляють більшість великих частинок, тому лише ті, що мають розмір 5 мкм або менше, теоретично можуть досягати альвеол легень. Незважаючи на це, дослідження трахеобронхіальних аспіратів і хірургічних зразків легень виявляють велику кількість цілих пилкових зерен у нижніх дихальних шляхах. Але більшість пилкових зерен затримуються в кон'юнктиві та носовій порожнині й переважно спричиняють ринокон'юнктивіт [5]. Потраплянню пилку до бронхів сприяє феномен осмотичного розриву чи деградації в довкіллі, при якому вивільняються субмікронні респірабельні частинки алергенів зі значним алергенним навантаженням. Такі субпилкові частинки залишаються в повітрі протягом тривалішого часу, можуть бути непоміченими за допомогою традиційних методів виявлення й досягають бронхів, особливо при виконанні фізичних вправ та/або ротовому диханні [1].

Пилкові алергени мають специфічні фізико-хімічні властивості, що сприяють біодоступності та полегшують поглинання антигенпрезентувальними клітинами. Більшість очищених алергенів не мають внутрішнього сенсibilізувального потенціалу, який з'являється завдяки додатковим пилковим компонентам. Лише кілька пилкових алергенів, як-от *Cup d 1*, *Cup a 1* і *Amb a 11*, проявляють власну ад'ювантну активність. У ініціації алергічної сенсibilізації важливу роль відіграють інші компоненти пилку, що надходять разом з алергенами. Пилкові алергени вбудовані в складну та гетерогенну матрицю, котра має внутрішню й зовнішню частини. Внутрішня складається зі сполук, властивих пилку, як-от білки, вуглеводи, фосфоліпіди, лейкотрієноподібні молекули й фітопростани, аденозин, метаболіти та протеази. Зовнішня фракція містить віруси, аерозолі та частинки забруднювачів повітря, а також пов'язаний з пилком мікробіом, його ліпополісахариди й ендотоксини. Разом ці сполуки забезпечують специфічний контекст для алергену, позначений як пилкова матриця та запропонований як детермінант алергенності й Th2-сенсibilізації (рис. 3) [2].

Забруднювачі навколишнього повітря впливають не лише на людей, але й на рослини та їхній пилок. Забруднювачі можуть впливати на склад пилкової

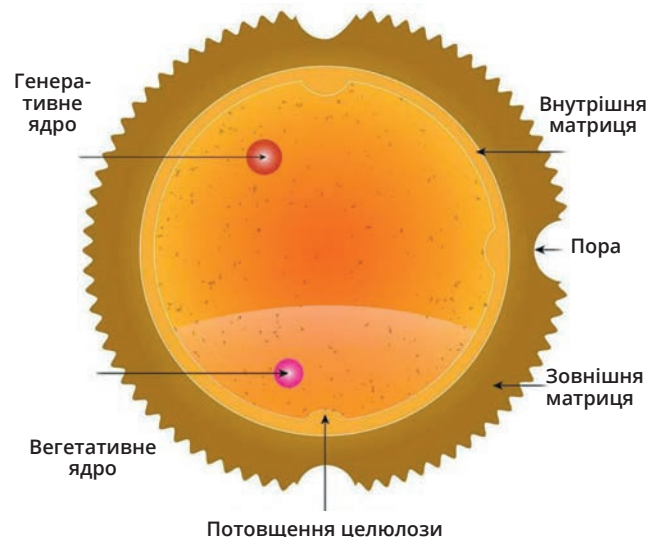


Рис. 3. Структура пилкового зерна [9]

мікробіоти, спричиняти хімічні модифікації алергенів, діяти як ад'юванти та підсилювати процеси сенсibilізації [2].

Найважливішою рисою полінозу є сезонність. Поява пилку в атмосфері відбувається в певні місяці року, зазвичай навесні та влітку, залежно від географічних і погодних умов. Пилковий сезон, певний період з багатьма регіонально-специфічними пилковими зернами в повітрі, є щорічним явищем. Сезон пилкування пов'язаний з місцевим сезоном цвітіння, оскільки пилок, присутній у повітрі, виробляється та вивільняється зрілими квітами. Однак сезони пилкування й сезони цвітіння зазвичай не повністю збігаються через вплив середнього та/або далекого перенесення й повторного суспендування біоаерозолів. Зерна пилку можуть залишатися в повітрі протягом кількох днів і переноситися на сотні миль від місця їх походження. Пилкові зерна можуть долати різні відстані в атмосфері залежно від сили та напрямку вітру, регіональної й місцевої топографії, типу рослинності, турбулентності повітря, конвекції та бризів, що поєднують море й сушу [5].

Польські дослідження показали, що пилок амброзії (інвазивної рослини, яка виробляє величезну кількість дрібного й легкого пилку) найчастіше потрапляє до Польщі з Південної (Паннонська рівнина) та Східної (Україна) Європи, після подолання кількох сотень кілометрів він усе ще залишається імунореактивним і часто переноситься з іншими небезпечними частинками, як-от забруднювачі із Сілезії, спори грибів з Паннонської рівнини та пил з пустелі Сахара [10].

Моніторинг пилку в повітрі традиційно проводився за допомогою гравіметричних і волюметричних методів. Однак гравіметричний метод не дає змоги виміряти кількість частинок у об'ємі повітря та використовується набагато менше, ніж волюметричний метод. Стандартний аеробіологічний моніторинг переважно базується на 7-денній об'ємній пастці конструкції Гірста (Hirst, 1952) та світломікроскопічному аналізі біоаерозолів. Ця установка також має деякі обмеження: через високу морфологічну схожість багато пилкових зерен неможливо точно пов'язати з видами чи родами. Тому для аналізу аеробіологічних зразків дедалі частіше використовуються методи молекулярних досліджень. Натепер традиційний об'ємний моніторинг біоаерозолів доповнюється дистанційним зондуванням і геопросторовими технологіями за супутниковими даними [10].

Концентрація пилку в повітрі вища у вітряні й сонячні дні, а також відповідає циркадному ритму, будучи найвищою вранці, під час викиду пилку, та ввечері, коли менш тепле повітря спускається з верхніх шарів атмосфери [1]. Погодні умови, як-от сонячна радіація, кількість опадів, відносна вологість, швидкість і напрямок вітру, добова температура

повітря та діапазон температур, можуть змінювати концентрацію пилку [5]. Вплив метеорологічних умов на добову концентрацію пилку є дуже складним, оскільки на рівень пилку в повітрі можуть по-різному впливати багато чинників. Підвищення добової температури повітря часто позитивно корелює з вищими концентраціями пилку. З іншого боку, кількість опадів часто знижує концентрацію пилку в повітрі, можливо через ефект «вимивання». Не факт опадів, а їхня інтенсивність є домінуючим контролем концентрації пилку. Остання помітно знижується лише за інтенсивності опадів щонайменше 5 мм/год [10].

З погодними умовами та наявністю пилку в повітрі пов'язаний феномен грозової астми – виникнення гострих нападів астми одразу після грози під час сезону пилкування. Спалахи грозової астми траплялися по всьому світу та призводили до швидкого перевантаження медичних закладів і потенційно катастрофічних наслідків для пацієнтів з алергією. Активність блискавок підвищує концентрацію пилку в день виникнення грози та протягом наступних 2 днів. Грозові потоки можуть концентрувати аероалергени, найчастіше пилок трав, але також інший пилок, на рівні землі, вивільняючи респірабельні алергенні частинки після розриву внаслідок осмотичного шоку, пов'язаного з вологістю й опадами. Денна блискавка має вираженіший вплив на частоту грозової астми, ніж нічна [11].

Глобальна зміна клімату має вплив на життя всіх організмів на Землі, найбільше від неї страждають рослини, особливо дерева, які мають дуже обмежений механізм міграції. Температура повітря є провідним елементом клімату. Ми спостерігаємо безпрецедентне в масштабах і швидке підвищення температури за короткий час протягом останніх трьох десятиліть (1991-2020). Численні дослідження продемонстрували чіткий зв'язок між температурою повітря та параметрами сезону пилкування (початок, тривалість й інтенсивність) [12].

Підвищення температури призводить до більш раннього запилення багатьох рослин і збільшення тривалості пилкування. При потеплінні збільшується кількість алергенного білка в окремих пилкових зернах. Довші сезони пилкування збільшують тривалість впливу, що потенційно може зумовити більшу сенсibilізацію та триваліші періоди симптомів у пацієнтів, а вищі концентрації пилку можуть спричиняти серйозніші симптоми. Дослідження на десятилітній основі в північній півкулі продемонструвало значне збільшення тривалості сезону пилкування в середньому на 0,9 дня на рік (табл.) [5].

Принципами ведення алергічних розладів є встановлення причинного алергену, навчання пацієнтів, контроль довілля, фармакотерапія й алергенспецифічна імунотерапія. Важливо, щоб пацієнти та їхні

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_9

ТАБЛИЦЯ. Часові зміни дат початку та закінчення, а також тривалості сезону пилювання в Європі, днів на рік

	Час початку	Час закінчення	Тривалість сезону
Ам'єн, Франція	-0,61	0,19	0,86
Брюссель, Бельгія	-0,62	0,16	0,78
Женева, Швейцарія	-0,45	0,74	1,64
Кево, Фінляндія	-0,62	0,19	0,81
Краків, Польща	-0,47	1,04	1,50
Леньяно, Італія	-0,30	-0,65	-0,36
Рейк'явік, Ісландія	-1,51	0,01	1,22
Салоніки, Греція	-0,41	0,52	0,93
Турку, Фінляндія	-0,67	0,17	0,84

родини знали симптоми як астми, так і алергічного ринокон'юнктивіту, щоб їх можна було виявити й лікувати якомога раніше. Кожен пацієнт з полінозом повинен мати план дій, розроблений лікарем, який включає щоденне (профілактичне) лікування та «рятувальні» методи терапії, що застосовуються в разі появи симптомів [1]. Фармакотерапія сезонного АР передбачає призначення антигістамінних препаратів (АГП), інтраназальних кортикостероїдів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, судинозвужувальних засобів, а також омалізумабу в дуже складних випадках. Гістамін є ключовим медіатором алергічних реакцій. АГП блокують дію гістаміну на H_1 -гістамінові рецептори та є ефективними для лікування спричиненого полінозом АР. H_1 -АГП першого покоління ефективно зменшують симптоми АР, але їхні антихолінергічні властивості й індукована седація потребують обережності при використанні, тому перевага віддається АГП другого покоління, а саме левоцетиризину, дезлоратадину, біластину й іншим. Для лікування полінозу рекомендується профілактичне застосування АГП до початку сезону пилювання, передсезонне застосування АГП у пацієнтів з полінозом є ефективнішим, аніж застосування після загострення симптомів [13, 14]. Якщо пацієнт не зорієнтувався із часом початку профілактичного лікування, раннє втручання левоцетиризином невдовзі після появи симптомів може послабити ці симптоми так само ефективно, як і профілактичне лікування до розсіювання пилку. Це пояснюється фармакологічними особливостями молекули, адже левоцетиризин демонструє швидкий початок дії, високу біодоступність і спорідненість до H_1 -гістамінового рецептора [15].

Крім фармакологічного лікування, єдиними заходами, які можуть уповільнити розвиток і полегшити перебіг сезонної алергії, є уникнення алергенів і спеціфічна імунотерапія [1].

Пилок важко ідентифікувати, і ніхто не може захиститися від рослин, що спричиняють алергію. Не існує загальноприйнятих, клінічно значущих небезпечних рівнів для контакту з пилком. Однак уникнення великих доз пилку рослин є критично важливим для чутливих людей. Інтенсивність алергічних реакцій залежить від кількісного впливу антигену. Отже, для лікування пилкової алергії слід розглянути деякі загальні заходи, головним з яких є знання того, який пилок зумовлює симптоми, а також період запилення видів у регіоні проживання [1, 5].

Календар цвітіння, або пилковий календар, складається з графічного зображення, що візуально підсумовує поздовжні тенденції щодо часу, тривалості й інтенсивності алергенних пилкових сезонів протягом року для ключових таксонів рослин. Пилкові календарі допомагають людям з алергією вживати запобіжних заходів або раннього профілактичного лікування, а також допомагають клініцистам виявляти потенційні тригери та розпочинати відповідну терапію [1, 16].

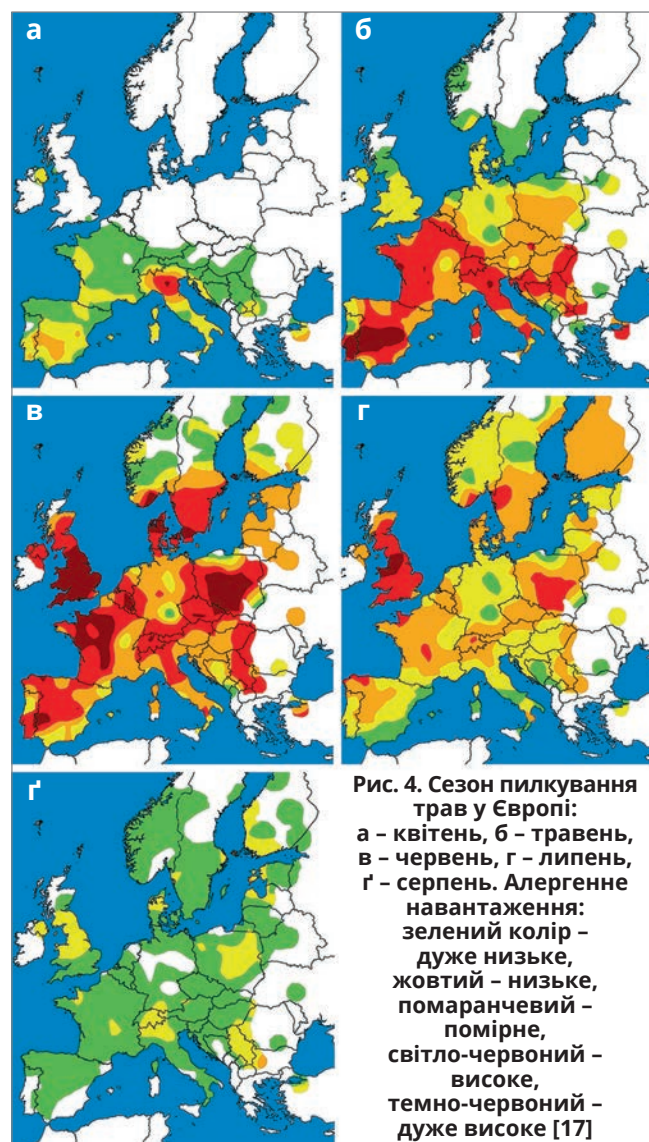


Рис. 4. Сезон пилювання трав у Європі: а – квітень, б – травень, в – червень, г – липень, ґ – серпень. Алергенне навантаження: зелений колір – дуже низьке, жовтий – низьке, помаранчевий – помірне, світло-червоний – високе, темно-червоний – дуже високе [17]

Сезон цвітіння трав у Північній, Східній і Центральній Європі починається на початку травня та триває до кінця липня (рис. 4). Спостерігається часовий зсув, особливо в Середземноморському регіоні, де сезон починається й закінчується на місяць раніше. Висота також впливає на вегетаційний період, через що трави на більших висотах починають цвісти на 2-3 тижні пізніше, ніж у низовинах [17].

Початок сезонів пилкування для дерев, які рано запилюють, є дуже мінливим, що тісно пов'язано з постійним підвищенням температури повітря протягом зимових місяців, головним чином у грудні [12].

Пилкові сезони в Польщі починаються раніше та тривають довше, ніж лише кілька десятиліть тому. У більшості аналізованих рослин у Польщі спостерігалось значне збільшення сезонної концентрації пилку в повітрі в середньому на 9,0% на рік. Було показано, що висока температура повітря перед цвітінням спричиняє більш ранній початок сезону пилкування для таких рослин, як ліщина, вільха, береза, клен, ясен, дуб, липа, злаки та щиріцеві. На противагу цьому інтенсивні опади, зареєстровані перед цвітінням, позитивно впливають на вироблення пилку в трав'янистих видів, що призводить до вищого рівня пилку протягом сезону. Періоди посухи затримують і послаблюють інтенсивність сезону пилкування полину. Було виявлено, що спекотне та сухе, а також холодне та дощове літо не є оптимальними умовами для вироблення пилку трав [10].

Календар цвітіння в Європі представлено на рисунку 5.

Слід підкреслити, що створеного й офіційно узгодженого календаря цвітіння рослин в Україні на сьогодні не існує, хоча відповідні дослідження складу пилку та термінів пилкування основних рослин фахівцями в окремих регіонах нашої країни періодично проводяться. Відомо, що в Україні сезон пилкування триває з кінця лютого до жовтня, на місяць пізніше представленого на рисунку 5 календаря цвітіння в Європі, на який загалом ми можемо орієнтуватися та прийняти його за основу. Важливо, що у нашій країні, як і в усьому Європейському регіоні, сезон пилкування рослин має три періоди. Навесні цвітуть дерева, влітку – злакові трави, в літньо-осінні місяці – бур'яни. Територія України займає декілька кліматичних зон, які мають різні види алергенної флори, а аеропалінологічна ситуація відрізняється залежно від географічного положення, тому існує потреба створення пунктів спостереження в більшості областей. Наприклад, у Польщі мережа пунктів аеропалінологічного моніторингу розгорнута в 10 регіонах. Дослідження мають проводити фахівці: біологи, екологи, алергологи, котрі можуть використовувати їхні результати для практики. Однак в Україні існує низка невирішених питань, пов'язаних із проведенням таких досліджень й аеробіологічним моніторингом, головними серед них є підготовка кадрів і матеріальне забезпечення [19]. Проте завдяки міжнародній співпраці наша країна бере участь у програмі SILAM (System for Integrated modeLLing of Atmospheric coMposition – Система для інтегрованого моделювання складу атмосфери), яка оцінює



Рис. 5. Календар цвітіння в Європі [18]

та прогнозує атмосферні концентрації алергенного пилку в Європі й Україні зокрема (<https://www.polleninformation.eu/ukraine/#forecastMaps>).

Отже, поширена алергія на пилок рослин, яка проявляється ураженням очей, носової порожнини та бронхів, а подекуди шкіри й органів травлення, потребує належного ведення для вчасного уникнення контакту з алергенами та початку передсезонного профілактичного лікування. Для цього і лікарі, і пацієнти зосереджують увагу на ознайомленні з календарем цвітіння алергенних рослин у своєму регіоні. В Україні сезон пилкування триває з кінця лютого до жовтня.

Встановлення причинного алергену, обізнаність щодо календаря цвітіння та вчасний початок лікування до початку сезону пилкування з профілактичною метою є інструментами управління симптомами при полінозі. У розпорядженні лікарів є безпечні й ефективні лікарські засоби, як-от АГП другого покоління. Обґрунтованим вибором при веденні пацієнтів з полінозом є препарат левоцетиризин, який демонструє належну ефективність у запобіганні симптомам сезонної алергії. Вагомими перевагами левоцетиризину є безпека та можливість постійного тривалого застосування протягом 12 місяців без перерви [20].



Література

1. Torres-Borrego J., Sánchez-Solís M. Dissecting airborne allergens. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12 (18): 5856. doi: 10.3390/jcm12185856.
2. Pointner L., Bethanis A., Thaler M., et al. Initiating pollen sensitization – complex source, complex mechanisms. *Clin. Transl. Allergy*. 2020; 10: 36. doi: 10.1186/s13601-020-00341-y.
3. Bartra J., Sastre J., del Cuvillo A., et al. From pollinosis to digestive allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (1): 3-10. PMID: 19476048.
4. Hycor Biomedical, LLC. Improving patient quality of life through more accurate diagnostic allergy testing. Available at: <https://x.com/HycorBiomedical/status/1506006991197843456/photo/1>.
5. Oh J.W. Pollen allergy in a changing planetary environment. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2022; 14 (2): 168-181. doi: 10.4168/aaair.2022.14.2.168.
6. Pollen. Image Credit: Nobeastsofierce / Shutterstock. Available at: <https://www.news-medical.net/health/Type-of-Pollen-Allergies.aspx>.
7. AsthmaAllergy. Available at: <https://asthmaallergyclinic.in/pollen>.
8. 10 simple tips to beating pollen allergies. Available at: <https://asthma2.com/10-simple-tips-beating-pollen-allergies>.
9. Grain of pollen. Available at: <https://www.vecteezy.com/vector-art/34227813-scientific-designing-of-grain-of-pollen-anatomy-the-male-gamete-in-plants-colorful-symbols-vector-illustration>.
10. Grewling Ł., Myszkowska D., Piotrowska-Weryszko K., et al. Aerobiology in Poland: achievements and challenges. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 2023; 92 (1): 1-16. doi: 10.5586/asbp/172278.
11. D'Amato G., Annesi-Maesano I., Urrutia-Pereira M., et al. Thunderstorm allergy and asthma: state of the art. *Multidiscip. Respir. Med.* 2021; 16 (1): 806. doi: 10.4081/mrm.2021.806.
12. Myszkowska D., Kubik-Komar A., Piotrowicz K., et al. Possible implications of the variability of the most allergenic plant pollen seasons in Poland. *Sci. Rep.* 2026; 16 (1): 6182. doi: 10.1038/s41598-026-36159-0.
13. Kitamura Y., Kamimura S., Fujii T., et al. Recent advances in the management of allergic rhinitis. *J. Med. Invest.* 2025; 72 (1.2): 14-20. doi: 10.2152/jmi.72.14.
14. D'Amato G., Murrieta-Aguttes M., D'Amato M., Ansotegui I.J. Pollen respiratory allergy: is it really seasonal? *World Allergy Organ. J.* 2023; 16 (7): 100799. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100799.
15. Yonekura S., Okamoto Y., Yamamoto H., et al. Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162 (1): 71-78. doi: 10.1159/000350926.
16. Matuvhunya T., Berman D.M., Esterhuizen N., et al. Five years of national airborne pollen monitoring in South Africa: biome-specific calendars to inform allergy diagnosis and prevention. *Aerobiologia*. 2026; 42: 23. doi: 10.1007/s10453-026-09909-w.
17. Dirr L., Bastl K., Bastl M., et al. Prolonging the period of allergenic burden: late-flowering grasses and local peculiarities. *Allergo J. Int.* 2023; 32: 157-161. doi: 10.1007/s40629-023-00267-4.
18. Tips to protect from pollen. Available at: https://frogmask.eu/en-eu/blogs/news/tips-to-protect-from-pollen?srsltid=AfmBOorr90rfdkwesmicFI-6U93Bg9kt8VpSeWnvvj8_MIX1pHQe7S6L.
19. Фролов В.Ф., Ісаєнко В.М., Савицький В.Д., Дудар Т.В. Аероекологічний моніторинг атмосферного повітря в Україні та за кордоном. *Екологічна безпека та технології захисту довкілля*. 2019; 2: 57-62.
20. Saverno K.R., Seal B., Goodman M.J., et al. Economic evaluation of quality-of-life improvement with second-generation antihistamines and montelukast in patients with allergic rhinitis. *Am. Health Drug Benefits*. 2009; 2 (7): 309-316. PMID: 25126304.

ШКІРНИЙ СВЕРБІЖ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Шкірний свербіж – це суб'єктивне сенсорне відчуття, що асоційоване з прагненням до усунення дискомфорту шляхом впливу на шкіру та є однією з найпоширеніших причин звернення до дерматолога. Він супроводжує широкий спектр дерматологічних і системних захворювань і має понад сто можливих етіологічних чинників – від сухості шкіри до складних метаболічних чи аутоімунних процесів. Попри активні дослідження механізми розвитку шкірного свербіжу залишаються до кінця не з'ясованими, що ускладнює діагностику та лікування.



Зазначені актуальні питання висвітлила **завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, засновниця МЦ «Медичний центр професора Святенко», докторка медичних наук, професорка Тетяна Вікторівна Святенко** під час доповіді на науково-практичній конференції «Життя без алергії. Україна.NEXT», що відбулася у форматі онлайн 24 березня.

Зазначені актуальні питання висвітлила **завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, засновниця МЦ «Медичний центр професора Святенко», докторка медичних наук, професорка Тетяна Вікторівна Святенко** під час доповіді на науково-практичній конференції «Життя без алергії. Україна.NEXT», що відбулася у форматі онлайн 24 березня.

ПАТОГЕНЕЗ СВЕРБІЖУ: ГІСТАМІНЕРГІЧНИЙ І НЕГІСТАМІНЕРГІЧНИЙ ШЛЯХИ

Гістамінергічний і негістамінергічний шляхи є двома основними механізмами розвитку свербіжу (рис. 1). Гістамінергічний шлях опосередковує гострий свербіж і реалізується через вивільнення гістаміну, який зв'язується з рецепторами H_1 і H_4 на сенсорних нервових волокнах з подальшою активацією каналу транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 1 (TRPV1).

Негістамінергічний свербіж зумовлений активацією нервових волокон під впливом протеаз та інших медіаторів, що вивільняються різними ефекторними клітинами, і передається через спинномозкові ганглії задніх корінців до заднього рогу спинного мозку (Sutaria N., et al., 2022).

Після проходження через спинний мозок сигнали свербіжу передаються спиноталамічним трактом і досягають таламуса та парабрахіального ядра, а далі – головного мозку (рис. 2). Гістамінергічний і негістамінергічний свербіж активують різні ділянки мозку та можуть супроводжуватися відчуттями, подібними до больових.

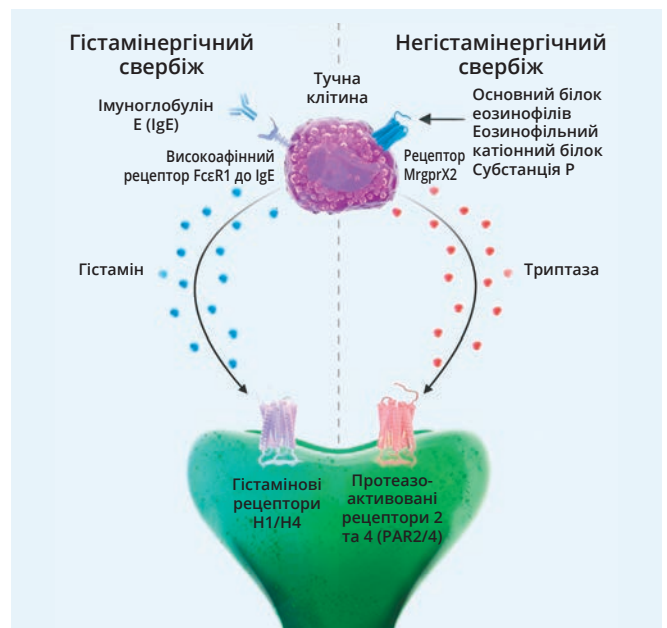


Рис. 1. Гістамінергічний і негістамінергічний шляхи свербіжу (Sutaria N. et al., 2022)

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ФЕНОТИПУВАННЯ ЯК ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТРАТЕГІЇ

Оптимальне лікування свербіжу потребує адаптації терапевтичних підходів до його конкретних етіологічних підтипів. Коли етіологія залишається невстановленою й пацієнтам діагностують хронічний свербіж невідомого походження, терапевтична тактика має ґрунтуватися на наявності Th2-поляризації (поляризації Т-хелперної імунної відповіді 2-го типу), що зазвичай корелює з підвищенням рівня еозинофілів.

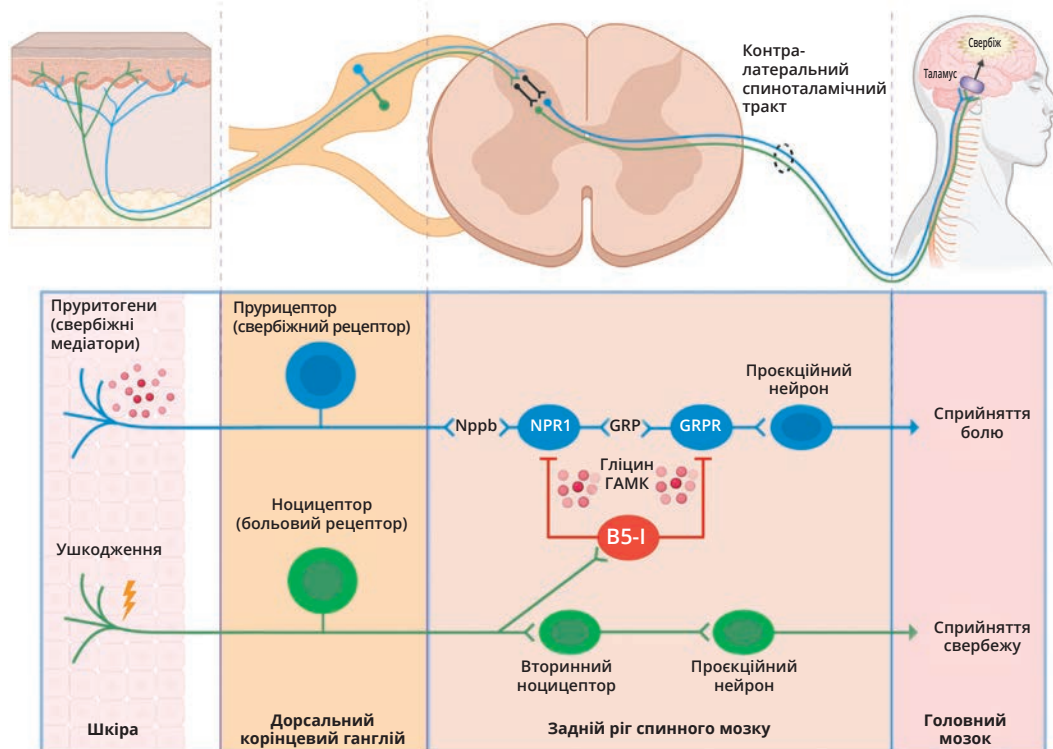


Рис. 2. Патогенез свербіжу: передача сигналу через спинний мозок (Sutaria N. et al., 2022)

Примітки. *Nprpb* – натрійуретичний пептид В; *NPR1* – рецептор натрійуретичного пептиду-1; *GRP* – гастрин-релізинг-пептид; *GRPR* – рецептор гастрин-релізинг-пептиду; *ГАМК* – γ -аміномасляна кислота; *B5-1* – інгібіторний інтернейрон, член сімейства *Bhlhb5*.

Управління свербіжем передбачає клініко-патогенетичне фенотипування, оскільки різні його форми характеризуються варіабельним внеском запальних, системних, неврологічних і психологічних механізмів. Ефективні терапевтичні стратегії нерідко спрямовані одночасно на нейронні й імунні ланки передачі свербіжу, що відображає складність його патофізіології. При торпідному перебігу хвороби перевага віддається комбінованій мультимодальній терапії, котра поєднує місцеві та системні засоби. Водночас доказова база ефективності багатьох протисвербіжних підходів залишається обмеженою, оскільки значною мірою ґрунтується на описах клінічних випадків і невеликих серіях рандомізованих досліджень.

Перехресні взаємодії між нервовою й імунною системами відіграють ключову роль у модуляції передачі свербіжу, і за останні роки базове розуміння цих механізмів і патофізіології свербіжу суттєво розширилося.

Загальноприйнятої універсальної класифікації шкірного свербіжу не існує. Найпоширенішою є патогенетична класифікація, згідно з якою виділяють:

- шкірний свербіж, що супроводжує різні дерматологічні хвороби;
- шкірний свербіж як прояв паранеоплазії;
- первинний ідіопатичний шкірний свербіж.

За перебігом свербіж поділяють на гострий і хронічний. За поширеністю він може бути локалізованим (обмеженим) або генералізованим (універсальним) і виникати на будь-якій ділянці шкіри (Ikoma A., et al., 2006).

Локалізований свербіж у разі шкірних захворювань зазвичай свідчить про місцеві причини, зокрема atopічний, контактний або себореїчний дерматит, фотодерматит, екзему, псоріаз, червоний плаский лишай, дерматофітію, коросту, педикульоз, а також ураження, пов'язані з контактом з водними організмами (Weisshaar E., et al., 2012).

Одним з найпоширеніших варіантів локалізованого свербіжу є ураження анальної ділянки, яке може бути зумовлене проктологічними, урогенітальними, інфекційними, паразитарними, метаболічними та нейропсихічними чинниками (Weisshaar E., et al., 2012). Свербіж вульви асоціюється з інфекційно-запальними хворобами сечостатевої системи, ендокринними порушеннями, гормональними змінами, прийманням контрацептивів, а також підвищеною чутливістю до засобів гігієни.

Локалізований хронічний свербіж окремих ділянок може мати системне чи неврологічне походження: інтенсивний свербіж волосистої частини голови іноді є раннім проявом лімфогранулематозу, тоді як персистивний свербіж у ділянці лопаток (парестетична ноталгія) розглядають як сенсорну невропатію.

Крім того, свербіж шкіри може супроводжувати або передувати маніфестації онкологічних і онкогематологічних захворювань.

Генералізований свербіж характерний для багатьох дерматологічних і системних захворювань, часто має нападopodobний перебіг, посилюється у вечірній і нічний час і може бути інтенсивним. Найчастішими його причинами є вагітність, медикаментозна та протипухлинні реакції, паразитарні й інфекційні хвороби, хронічна ниркова недостатність, патологія печінки й жовчних шляхів, а також гематологічні, ендокринні, неврологічні, інфекційні, онкологічні та психогенні стани. Окремо виділяють старечий, висотний і сонячний свербіж шкіри.

АНАМНЕЗ І КЛІНІЧНИЙ ОГЛЯД ПАЦІЄНТА ЗІ ШКІРНИМ СВЕРБЕЖЕМ

Найчастіше саме ретельно зібраний анамнез свербіжу відіграє визначальну роль у встановленні діагнозу. Під час опитування доцільно з'ясувати особливості його виникнення та розвитку, зокрема характер початку (раптовий чи поступовий), перебіг (безперервний або інтермітентний), суб'єктивні відчуття (колючий, пекучий), локалізація (обмежений чи генералізований), тривалість симптомів і характер процесу (гострий або хронічний).

Окрему увагу приділяють можливому зв'язку симптомів із професійною діяльністю чи хобі, часу виникнення (денний або нічний) і впливу

провокувальних чинників, зокрема контакт з водою, фізичне навантаження чи тварини. Також уточнюють наявність алергії та/або atopії, приймання лікарських засобів, нещодавні подорожі, психотравматичні події й особливості статевого анамнезу [3].

Клінічний огляд має бути системним і спрямованим на комплексне оцінювання стану пацієнта. Він охоплює оцінювання загального стану, огляд шкіри та нігтів, стану очей, а також обстеження ендокринної системи, системи крові, шлунково-кишкового й уrogenітального трактів. Завершальним етапом є оцінювання нервової системи та психічного статусу з огляду на больові, сенсорні, зорові та психоемоційні симптоми.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ШКІРНОГО СВЕРБЕЖУ: АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ

Антигістамінні препарати (АГП) належать до найбільш широко застосовуваних лікарських засобів у світі та займають важливе місце в лікуванні дерматозів, що супроводжуються свербіжем. Найбільшу ефективність вони демонструють за станів, у патогенезі яких ключову роль відіграє вивільнення гістаміну, зокрема при кропив'янці.

Гістамін – класичний медіатор свербіжу, основними джерелами якого в шкірі є тучні клітини, а також кератиноцити, базофіли й нейтрофіли. Зв'язування гістаміну з H₁-рецепторами на сенсорних немілінізованих С-волокнах призводить до активації

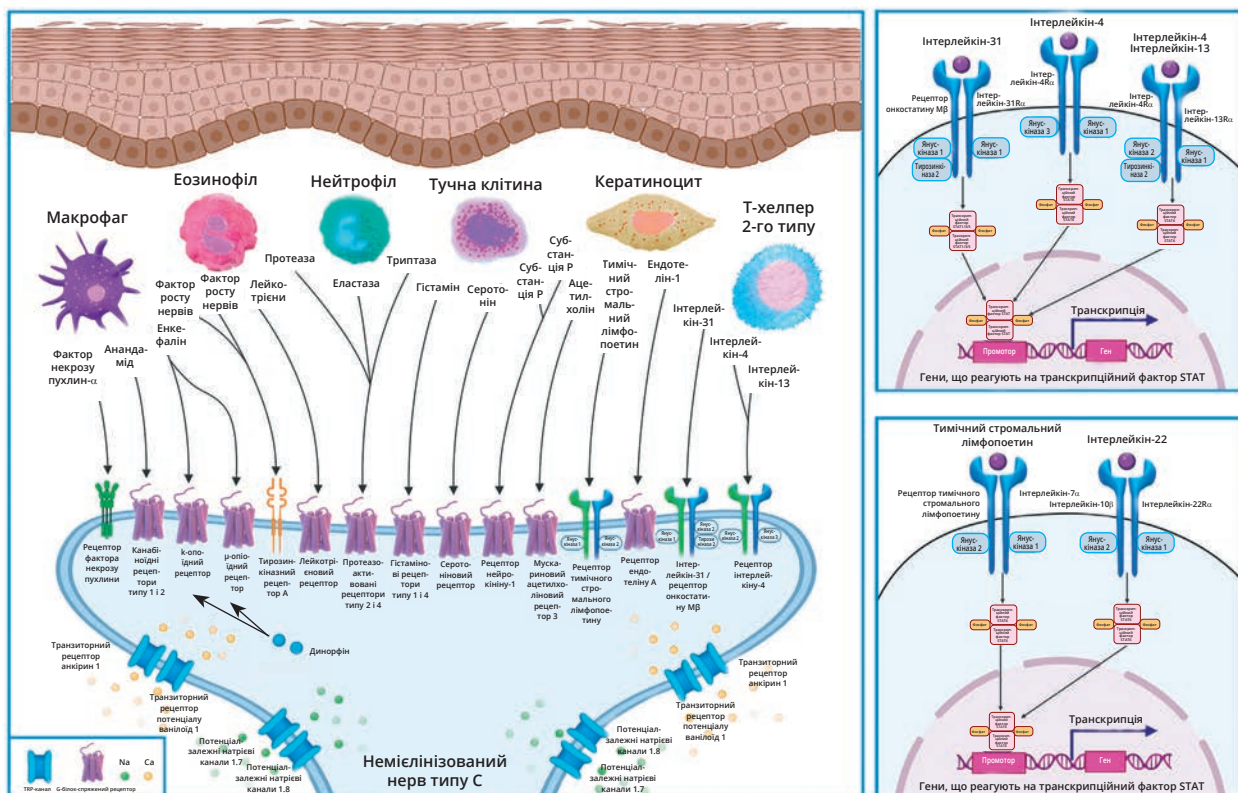


Рис. 3. Клітинні та молекулярні механізми свербіжу (Sutaria N. et al., 2022)

каналу TRPV1, надходження іонів кальцію та збудження нейронів, що клінічно проявляється відчуттям свербіж (рис. 3).

У клінічній практиці АГП розглядають як обов'язковий компонент терапії шкірного свербіж, однак їхня ефективність має певні обмеження. Здебільшого вони застосовуються у складі комбінованої терапії, оскільки монотерапія часто є недосить ефективною. Стандартні дозування не завжди забезпечують адекватний контроль симптомів, що обґрунтовує можливість підвищення дози у 2-4 рази. Тривалість лікування зазвичай становить не менш ніж 4 тижні – до повного зникнення свербіж з поступовим зниженням дози. За потреби допускається поєднання із седативними АГП у вечірній час (Weisshaar E., et al., 2012).

Водночас слід зазначити, що докази ефективності АГП при холестатичному та нефрогенному свербіж наразі відсутні.

КЛЮЧОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПЕРЕВАГИ БІЛАСТИНУ СЕРЕД АГП II ПОКОЛІННЯ

Розроблення АГП II покоління традиційно ґрунтувалося на дослідженнях і хімічній модифікації лікарських засобів I покоління. Подальший розвиток цього класу препаратів відбувався шляхом удосконалення вже наявних молекул, що, зокрема, сприяло створенню левоцетиризину на основі цетиризину та дезлоратадину як активного метаболіту лоратадину.

На відміну від інших АГП II покоління, біластин є самостійною хімічною структурною одиницею й не був отриманий шляхом модифікації будь-яких

інших препаратів цього класу (Wang X.Y., et al., 2016). Ніксар® (біластин) – оригінальний неседативний АГП, призначений для лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту, а також кропив'янки. Препарат доступний у дозуваннях 10 мг для дітей віком 6-11 років і 20 мг для пацієнтів від 12 років і дорослих.

Біластин характеризується швидким початком дії та забезпечує стабільний клінічний ефект протягом 24 годин, що дає змогу застосовувати його 1 раз на добу та сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування. Завдяки неседативному профілю безпеки й доведеній ефективності біластин є зручним сучасним засобом контролю алергічних симптомів у повсякденній клінічній практиці.

Проникнення АГП II покоління крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) значною мірою визначається їхніми фізико-хімічними властивостями, зокрема молекулярною масою. Сполуки з молекулярною вагою до 400 дальтонів можуть проходити крізь ГЕБ шляхом пасивної дифузії, тоді як зі збільшенням молекулярної маси проникність різко зменшується: підвищення її з 300 до 450 дальтонів знижує проникнення приблизно в 100 разів. Це має важливе клінічне значення, оскільки обмежене проникнення крізь ГЕБ зумовлює неседативний профіль АГП II покоління та мінімальний вплив на центральну нервову систему (ЦНС).

З огляду на низьку зайнятість гістамінових H₁-рецепторів у головному мозку біластин належить до АГП, які практично не проникають до ЦНС. Дані позитронно-емісійної томографії свідчать про його мінімальну спорідненість до H₁-рецепторів ЦНС навіть

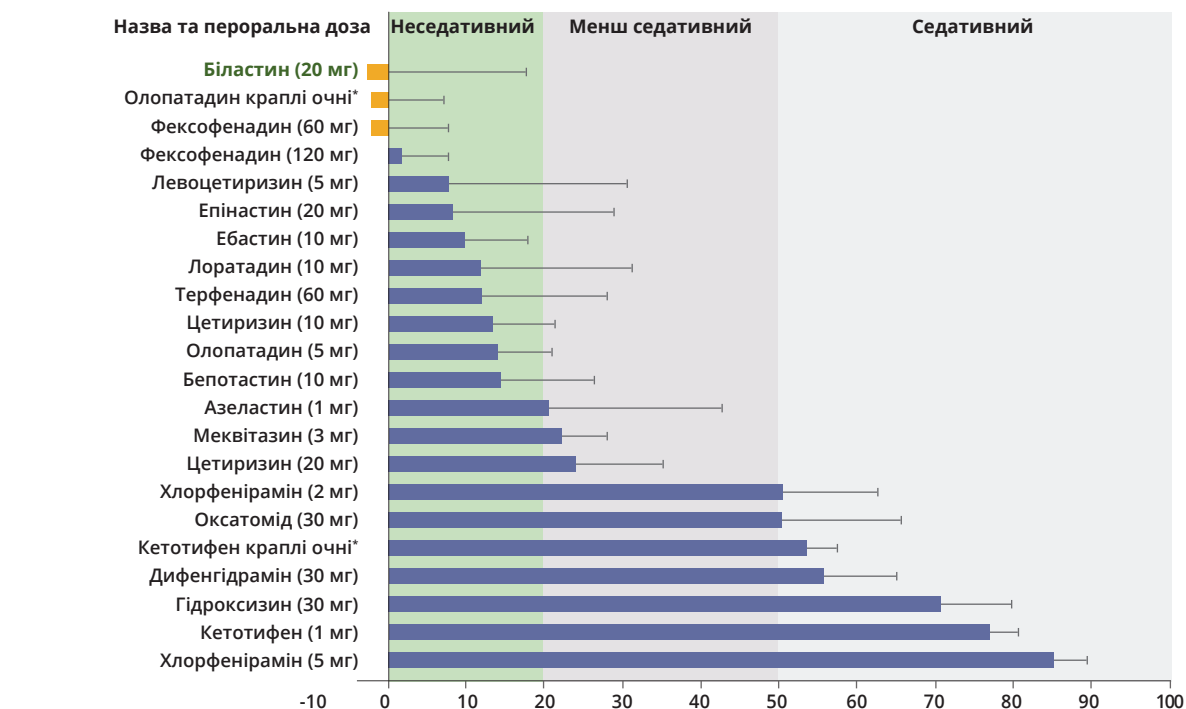


Рис. 4. Порівняльний профіль седативного ефекту АГП у стандартних пероральних дозах (Kawauchi H. et al., 2019)

у терапевтичних дозах, що зумовлює відсутність або мінімальний ризик седативного ефекту, когнітивних і психомоторних порушень і робить біластин придатним для щоденного застосування, зокрема в осіб, діяльність яких потребує високої концентрації уваги (Kawauchi H., et al., 2019).

Біластин (Ніксар®) характеризується сприятливим фармакокінетичним і безпековим профілем. Його застосування не потребує корекції дози в дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, у хворих з печінковою недостатністю, а також в осіб похилого віку. Фармакокінетичні дослідження показали: близько 95% біластину виводиться з організму в незміненому вигляді, що зумовлює мінімальний ризик лікарських взаємодій. Препарат не індукує й не пригнічує активність ізоферментів системи CYP450, що є важливою перевагою при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами.

На окрему увагу заслуговує вплив біластину на ЦНС. Показано, що психомоторні функції після приймання біластину в дозі 20 мг, навіть у поєднанні з алкоголем 1 раз на добу, залишаються на рівні, порівнянному з плацебо. Це підтверджує відсутність клінічно значущого седативного ефекту та розширює можливості застосування препарату в пацієнтів працездатного віку.

Фармакокінетичні властивості біластину забезпечують його безпечне застосування в різних клінічних групах без потреби в корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок препарат не накопичується в клінічно значущих кількостях, що виключає необхідність зміни дозування. Хоча досвід застосування біластину при печінковій недостатності є обмеженим, з огляду на відсутність його печінкового метаболізму не очікується істотного підвищення системного впливу. У пацієнтів похилого віку фармакокінетичні параметри не відрізняються від таких у молодших дорослих. Водночас дані щодо фармакокінетики в підлітків віком 12-17 років наразі відсутні, що треба враховувати при клінічному оцінюванні.

АЛЬТЕРНАТИВНІ СИСТЕМНІ ТА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНІ ПІДХОДИ ПОЗА АНТИГІСТАМІННОЮ ТЕРАПІЄЮ

До системних засобів, що застосовуються при різних формах свербіжності, належать протисудомні препарати, зокрема габапентин у добовій дозі 900-2700 мг, який використовується при парестетичному, нейропатичному, уремичному та холестатичному свербіжності.

Антагоністи опіоїдних рецепторів (наллоксон, налтрексон у дозі 50-100 мг на добу) застосовуються при хронічній кропив'янці, atopічному дерматиті, вузлуватому пруриго та холестатичному свербіжності.

Антидепресанти мають значення насамперед у лікуванні психогенного свербіжності: інгібітори зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, сертралін) використовують за психогенного, паранеопластичного й соматоформного свербіжності, тоді як тетра- та трициклічні антидепресанти (доксепін, амітриптилін, міртазапін) можуть бути ефективними при ВІЛ-індукованому, нічному, уремичному, холестатичному й неопластичному свербіжності.

У визначених клінічних ситуаціях застосовують системні кортикостероїди та циклоспорин А, зокрема при atopічному дерматиті, тоді як фототерапія залишається ефективним методом лікування низки хронічних сверблячих дерматозів (Weisshaar E., et al., 2012).

Останніми роками активно вивчаються нові терапевтичні підходи, зокрема препарати, спрямовані на IL-31 і сигнальний шлях JAK/STAT. Блокада JAK1 асоціюється зі швидким і вираженим протисвербіжним ефектом. До перспективних агентів належать лебрикізумаб і тралокінумаб (анти-IL-13), немолізумаб (анти-IL-31), аброцитиніб (інгібітор JAK1) та ін. (Sutaria N., et al., 2022).

Психологічні методи лікування, включно з когнітивно-поведінковою терапією та методами управління стресом, відіграють важливу роль, особливо при психогенних формах свербіжності. Як допоміжні можуть застосовуватися альтернативні підходи, зокрема ванночки з вівсянки, акупунктура, черезшкірна електрична нервова стимуляція при нейропатичному свербіжності, а також канабіноїди, ефективність яких досліджується (Sutaria N., et al., 2022).

ВИСНОВКИ

За останні роки суттєво поглибилося базове розуміння механізмів і патофізіології свербіжності, що дало змогу розглядати його як складний багатофакторний клінічний феномен.

Оптимальне лікування свербіжності потребує індивідуалізованого підходу з огляду на конкретні етіологічні та патогенетичні підтипи. Торпідний і хронічний свербіж часто потребує комбінованої мультимодальної терапії із застосуванням системних і немедикаментозних методів. Водночас у разі гістамінергічно опосередкованих форм свербіжності, зокрема при кропив'янці й алергічному ринокон'юнктивіті, АГП II покоління залишаються основою терапії.

Оригінальний біластин (Ніксар®) завдяки неседативному профілю, швидкому початку та тривалості дії є сучасним і зручним варіантом лікування сезонного й цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в дітей і дорослих, що сприяє ефективному контролю симптомів і підвищенню прихильності до лікування.

НОВИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ В ДІТЕЙ

Частина 1: імунні сигнатури, пов'язані з розвитком і тяжкістю алергічних реакцій

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

IgE-опосередкована харчова алергія є одним з найпоширеніших алергічних захворювань у дітей і може призводити до небезпечних для життя ускладнень.

Пероральна імунотерапія демонструє перспективність як у досліджах, так і на практиці, однак її застосування потребує спеціалізованих умов і кваліфікованого медичного супроводу.

Тож наразі сувора елімінаційна дієта залишається основним підходом до лікування більшості дітей з харчовою алергією. Інтенсивний розвиток сучасних методів імунологічних і генетичних досліджень дає змогу глибше вивчати імунні процеси, що лежать в основі алергії, а також зміни імунних реакцій, що відбуваються в процесі пероральної імунотерапії.

У цьому матеріалі викладено першу частину ґрунтовного огляду літератури, метою якого була систематизація свіжих наукових даних про нові механізми патогенезу харчової алергії в дітей з акцентом на особливості імунітету, пов'язані з розвитком і тяжкістю алергічних реакцій.

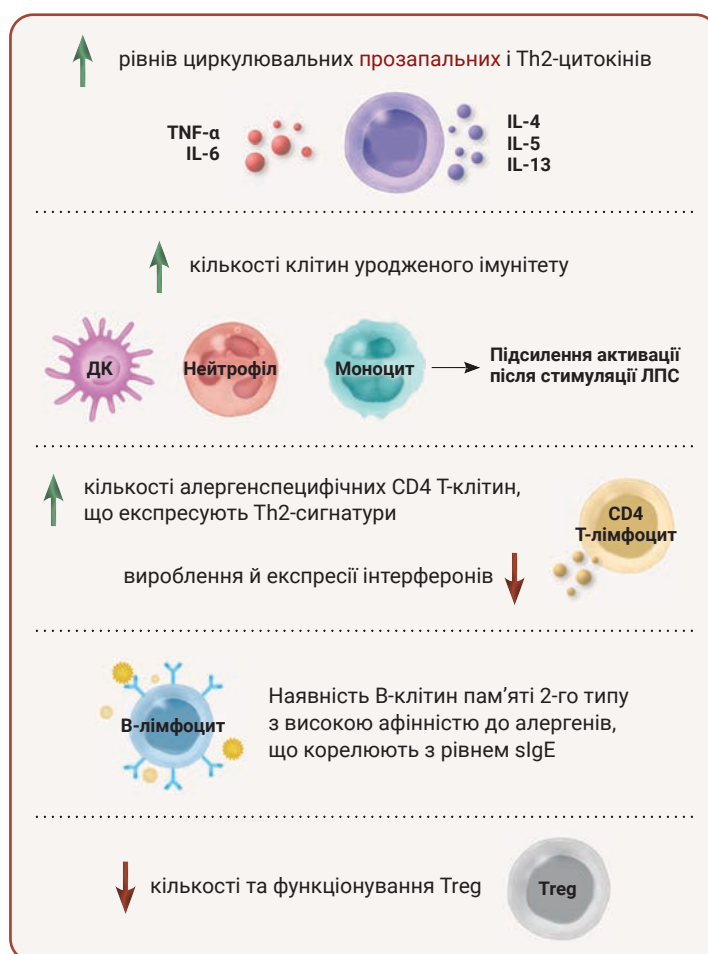


Рис. 1. Особливості вродженого імунітету та Th2-імунних реакцій у дітей з харчовою алергією

ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ТА Th2-ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ З ІgE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Ціла низка нещодавніх досліджень була спрямована на вивчення імунологічних особливостей дітей з ІgE-опосередкованою харчовою алергією, зокрема при алергії на яйця, коров'яче молоко й арахіс (табл. 1). Досліджувалися кількісні характеристики імунних клітин, рівні розчинних медіаторів запалення, а також функціональні властивості клітин *in vitro*. Особлива увага приділялася вивченню ролі вродженого імунітету й імунним реакціям, опосередкованим Т-хелперами 2-го типу (Th2), які відіграють ключову роль у формуванні та підтриманні алергічного запалення.

У дослідженні Song і співавт. було виявлено, що діти віком 10-15 років з алергією на яйця (n=20) мали вищі рівні циркулювальних Th2-цитокінів (ІL-4, ІL-5 та ІL-13) і нижчі рівні розчинного імунорегуляторного білка CD83 (sCD83) порівняно з дітьми без алергії. Встановлено негативну кореляцію між вмістом sCD83 у плазмі та рівнями Th2-цитокінів і специфічних ІgE (sІgE). У дослідженнях *in vitro* введення sCD83 зменшувало кількість ІL-4⁺CD4⁺ Т-клітин і знижувало секрецію ІL-4, ІL-5 та ІL-13. На мишачій моделі алергії на яйця було продемонстровано, що sCD83 пригнічує розвиток експериментальної харчової алергії [2].

Дослідження Neeland і співавт. виявило змінений запальний імунний профіль у 1-річних дітей з алергією на яйця (алергічна група: n=16; контрольна група: n=11). Зокрема, в дітей з алергією спостерігалися нижчий вміст циркулювальних Т-регуляторних клітин (Treg) CD4⁺CD25⁺ і вищий вміст моноцитів. При стимуляції очищених CD14⁺ моноцитів ліпополісахаридом (ЛПС) *in vitro* в алергічній групі відзначалося посилення запального фенотипу (а саме підвищення вироблення TNF-α, ІL-6, ІL-1β, ІL-8 і MIP1α) порівняно з моноцитами дітей без алергії [3].

За даними дослідження Lai та співавт., немовлята з алергією (n=21) мали пригнічений розвиток овальбуміноспецифічних Treg і знижену частоту овальбуміноспецифічних В-регуляторних клітин (Vreg) порівняно з дітьми без алергії (n=92). Також було виявлено значущу кореляцію між вмістом овальбуміноспецифічних CD137⁺IL-10⁺ Treg і специфічних до яєць ІgG₄ у немовлят, у дієту яких були введені яйця у віці 5-10 місяців і які не мали алергії у 12 місяців. Отже, раннє введення яєчного білка може сприяти формуванню толерантності [4].

Два інші дослідження вивчали імунну відповідь у дітей з алергією на коров'яче молоко. У першому,

проведеному Lewis і співавт., вивчався вплив епітопів білків коров'ячого молока на мононуклеари периферичної крові (МПК) у дітей з алергією (n=89) порівняно з контрольною групою (n=66). У дітей з алергією було відзначено підвищену частоту реактивних до молока клональних FOXP3⁺ Treg, які мали підсилену експресію інтерферон-стимульованих генів і дисрегульовану експресію хемокинів (дисфункціональний фенотип Treg) [5]. Окрім того, в дітей з алергією на коров'яче молоко було виявлено невелику популяцію специфічних до молока CD4⁺ Т-клітин, які експресували гени, пов'язані з патологічними імунними реакціями, опосередкованими Th2 та фолікулярними Т-хелперами.

У дослідженні Kara та співавт. було показано, що діти віком від 1 до 33 місяців (n=37) з алергією на коров'яче молоко та/або яйця мали підвищені рівні циркулювальних ІL-6 і TNF-α, а також вищу кількість нейтрофілів порівняно з контрольною групою (n=24). Виключення молока та яєць з раціону сприяло зниженню рівнів ІL-6 і TNF-α в дітей з алергією [6].

У низці нещодавніх публікацій досліджуються особливості імунітету дітей з алергією на арахіс. Зокрема, Neeland і співавт. описали особливості імунних профілів МПК (у спокої та після стимуляції ФМА/іономіцином) у трьох груп 1-річних дітей: з алергією на арахіс (n=12), сенситивізованих, але толерантних до арахісу (n=12) і здорових (n=12) [7]. Сенситивізовані діти мали нижчий початковий рівень наївних CD4⁺ Т-клітин і CD19^{high}HLA-DR^{high} В-клітин, але вищу кількість плазмоцитоїдних дендритних клітин (ДК), тоді як діти з алергією на арахіс мали високу початкову кількість CD19^{high}HLA-DR^{high} В-клітин і значне вироблення TNF-α після стимуляції. У групі сенситивізації спостерігався вищий рівень ІL-2 у наївних CD4⁺ Т-клітинах після стимуляції; в групах сенситивізації й алергії на арахіс було виявлено знижену експресію ІFN-γ у ефекторних CD4⁺HLA-DR⁺ Т-клітинах пам'яті порівняно з контрольною групою. Стимуляція білком арахісу зумовлювала появу більшої кількості арахісореактивних CD4⁺ Т-клітин з фенотипом пам'яті в дітей з алергією порівняно із сенсibilізованими та здоровими дітьми.

У подальшому дослідженні ці автори виявили, що підлітки з алергією на арахіс (n=20) і з множинною харчовою алергією (n=20) віком 10-14 років мали вищу частку звичайних CD11c⁺ ДК й активованих Treg з фенотипом пам'яті, ніж підлітки без алергії (n=19). Стимульовані CD4⁺ Т-клітини в підлітків з алергією виробляли нижчі рівні ІL-6, TNF-α й ІFN-γ порівняно з контролем. Окрім того, CD14⁺ моноцити з харчовою алергією демонстрували тенденцію до вищого вироблення ІL-1β, ІL-1α, ІL-6, ІL-8 і TNF-α у відповідь на ендотоксин [8].

У дослідженні Zhou та співавт. МПК дітей віком 5-10 років з алергією на арахіс (n=22), стимульовані арахісовим білком, виробляли більше прозапальних цитокінів (MCP1, MIP1 α , MIP1 β , IL-1RA, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, IL-12p70 та IL-12p40) порівняно з контролем (n=26; вік – 4-13 років). Стимуляція алергеном також зменшувала частку моноцитів у дітей з алергією на арахіс, оскільки вони диференціювалися в CD11c⁺CD209⁺ ДК, здатні захоплювати арахісовий антиген. Процес диференціації був залежним від сигналіngu через рецептор IL-4 та наявності CD4⁺ Т-клітин, що виробляють IL-4 й IL-13. Зворотний зв'язок між CD11c⁺CD209⁺ ДК і специфічними CD4⁺ Т-клітинами свідчив про їхню взаємодію в індукції алергії [9].

В іншій публікації Zhou та співавт. описали епігенетичні відмінності між парами ідентичних близнюків, де один з них мав алергію на арахіс. У дітей з алергією відзначалися знижене метилювання ДНК у локусах генів IL4, IL2, IL17F, IL1B, IL6, BDNF, CCR7, CD3E та SERPINE1, а також підвищене метилювання в ділянках IL12B, CXCL12 і RUNX. Стимулювання МПК арахісовим білком спричиняло збільшення вироблення відповідних прозапальних білків (IL-4, IL-12 β , IL-2, IL-1 β , IL-6, CXCL12, BDNF, SERPINE1) у дітей з алергією [10]. Подальші епігенетичні та транскриптомні дослідження виявили унікальні, асоційовані з алергією патерни метилювання й експресії ДНК у генах, що регулюють розвиток В- і Т-клітин, Th1/Th2-диференціацію, сигналінг інтерферону та вироблення цитокінів [11-13].

Дослідження Wang і співавт. показало, що анти-CD3/CD28-стимульовані МПК осіб віком від 2 до 20 років (n=33) з алергією на арахіс характеризуються високою експресією стероїдогенного ферменту CYP11A1, підвищеним рівнем мРНК IL-13 та IL-4, а також вищою частотою CD4⁺IL-13⁺ Т-лімфоцитів порівняно з контрольною групою (n=11). Роль CYP11A1 в індукції Th2-відповіді була підтверджена за допомогою експериментального інгібування та CRISPR-нокауту CYP11A1 *in vitro*, що призводили до зниження кількості CD4⁺IL-13⁺ Т-клітин [14].

Нещодавно було показано, що В-клітини пам'яті також модулюють алергічне середовище, стимулюючи Th2-імунітет у дітей з харчовою алергією на арахіс [15]. Популяція В-клітин пам'яті, що характеризується експресією CD23 й IgG₁, містить високоафінні клони В-клітин, які здатні перемикатися на синтез IgE при активації та корелюють з рівнем циркулювального IgE в дітей з алергією на арахіс [16]. За даними scRNA-Seq і парного секвенування рецепторів В-лімфоцитів (BCR-Seq) цієї популяції клітин було виявлено високу експресію регуляторних генів IL-4 й IL-13, а також високу афінність BCR до основного алергенного білка арахісу Ara h 2.

Це свідчить про те, що вказана підгрупа В-клітин готова до активації та перемикання класу антитіл у разі контакту з арахісовим антигеном, що потенційно сприяє тривалій персистенції алергії на арахіс.

Останні дослідження також аналізували вплив довкілля на розвиток алергічних захворювань. Зокрема, в публікації Hrusch і співавт. продемонстровано, що діти з релігійної спільноти гуттеритів віком 6-14 років (n=30), які зростали в сучасному сільськогосподарському середовищі, мають більш реактивну та попередньо активовану імунну систему, а також підвищений ризик розвитку атопії й астми порівняно з дітьми зі спільноти амішів аналогічного віку (n=30), що проживають у традиційному аграрному середовищі [17]. Реактивніший імунний фенотип дітей гуттеритів характеризується моноцитами з підвищеною готовністю до розпізнавання антигенів (висока експресія HLA-DR), активованими популяціями Т-лімфоцитів (CD4⁺, що експресують CD127, CD28 або ICOS) і нижчою частотою активованих ICOS⁺ Treg. Натомість діти амішів мали нижчі рівні циркулювального IgE, більш «супресивні» моноцити з високою експресією інгібіторних рецепторів ILT3 й ILT5, вищу частку CD4⁺ Т- і Treg-клітин, що експресують інгібіторну молекулу PD-1, а також більшу кількість CD28-негативних CD8⁺ Т-клітин і підсилене вироблення IFN- γ Т-клітинами. Такий менш реактивний імунний фенотип, імовірно, сприяє нижчій захворюваності на алергію серед дітей амішів.

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ, АСОЦІЙОВАНІ З ТЯЖКІСТЮ АЛЕРГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

У трьох свіжих публікаціях вивчався взаємозв'язок особливостей імунної системи та тяжкості перебігу харчової алергії на арахіс у дітей (табл. 2). Зокрема, в дослідженні Do та співавт. визначалася тяжкість алергічних реакцій у дітей під час пероральної провокаційної проби з арахісом. Оцінка проводилася за шкалою, що охоплювала респіраторні, шлунково-кишкові, шкірні, серцево-судинні та кон'юнктивальні симптоми. Транскриптомний аналіз зразків цільної крові, зібраних під час харчової провокаційної проби в дітей віком 7-17 років (основна когорта: n=21, реплікаційна когорта: n=19), виявив 318 генів, пов'язаних з тяжкістю реакції, які були спільними для обох когорт. Аналіз сигнальних шляхів показав, що ці гени переважно асоційовані з функціями нейтрофілів, зокрема фагоцитозом, активацією та дегрануляцією. Аналіз транскриптомних даних продемонстрував позитивну кореляцію між тяжкістю реакції та підвищеною частотою нейтрофілів, а також зниженням кількості

ТАБЛИЦЯ 1. Особливості вродженого імунітету та Th2-імунної відповіді в дітей з IgE-опосередкованою харчовою алергією

Фокус	Імунний механізм	Джере-ло	Алерген
Цито-кіни / розчинні фактори	↑ циркулювальних Th2-цитокінів (IL-4, IL-5 та IL-13) у дітей з алергією на яйця порівняно з контрольною групою. ↓ sCD83 у дітей з алергією на яйця, що негативно корелює з рівнями IgE та Th2-цитокінів. Уведення sCD83 <i>in vitro</i> знижує рівень Th2-цитокінів	[2]	Овальбумін
	↑ IL-6 у циркуляції та ↑ TNF-α в дітей з алергією на яйця та коров'яче молоко порівняно з дітьми без алергії. Терапевтична елімінаційна дієта значно знижує як IL-6, так і TNF-α в дітей з алергією на яйця та коров'яче молоко	[6]	Яйця та коров'яче молоко
	↑ IL-4, IL-12β, IL-2, IL-1β, IL-6, CXCL12, BDNF і SERPINE1 у МПК у дітей з алергією на арахіс при введенні алергену. Зниження рівнів метилювання генів, що кодують вищевказані фактори, в МПК у дітей з алергією на арахіс порівняно з контрольною групою	[10]	Арахіс
	Діти амішів мають нижчі рівні циркулювального IgE порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	Н/д
	Вища частота TNFα-продукувальних МПК після стимуляції ФМА/іономіцином у дітей з алергією на арахіс порівняно зі здоровими немовлятами	[7]	Арахіс
	Стимульовані арахісом МПК дітей з алергією на арахіс демонструють ↑ вироблення MCP1, MIP1α, MIP1β, IL1RA, IL-1β, IL-6, TNFα, IL-10, IL12P70 та IL12P40 порівняно з дітьми без алергії	[9]	
Моноци-ти	Моноцити немовлят з алергією на овальбумін у разі стимуляції ліпополісахаридами (ЛПС) демонструють ↑ вироблення TNF-α, IL-6, IL1β, IL-8 і MIP1α порівняно з моноцитами немовлят без алергії	[3]	Овальбумін
	Моноцити підлітків з алергією на арахіс у разі стимуляції ендотоксином виробляють ↑ IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-8 і TNF-α порівняно з контрольною групою без алергії	[8]	Арахіс
	Моноцити дітей з алергією на арахіс під впливом білка арахісу <i>in vitro</i> диференціюються в CD11c ⁺ CD209 ⁺ ДК, які сприяють створенню Th2-цитокінового середовища	[9]	
	Моноцити дітей гуттеритів мають високу експресію HLA-DR (підвищена готовність до захоплення антигена для подальшої презентації), тоді як моноцити дітей амішів експресують інгібіторні рецептори ILT3 й ILT5 (супресивний фенотип)	[17]	Н/д
ДК	↑ вихідних рівнів ДК у сенсibilізованих до арахісу немовлят порівняно з дітьми без алергії	[7]	Арахіс
	Підлітки з алергією на арахіс і множинною харчовою алергією мають вищі рівні циркулювальних CD11c ⁺ ДК, ніж підлітки без алергії	[8]	
	CD11c ⁺ CD209 ⁺ і CD11c ⁺ CD23 ⁺ ДК за допомогою IL-4-залежного сигналіну сприяють створенню Th2-цитокінового середовища в дітей з алергією на арахіс. Інгібування CD209 <i>in vitro</i> призводить до зменшення кількості специфічних до арахісу CD4 Т-клітин, які виробляють IL-4 й IL-13	[9]	
	Пероральна імунотерапія знижує кількість CD11c ⁺ CD209 ⁺ ДК і арахісспецифічних CD4 Т-клітин у дітей з алергією на арахіс	[9]	
Нейтро-філи	↑ циркулювальних нейтрофілів у дітей з алергією на коров'яче молоко порівняно зі здоровими дітьми	[6]	Коров'яче молоко
	У дітей з алергією на горіхи вміст нейтрофілів позитивно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
Т-хелпери	↑ патогенних Th2 та фолікулярних Т-хелперів виявлено в осіб з алергією на коров'яче молоко	[5]	Коров'яче молоко
	↓ вихідних рівнів наївних CD4 Т-клітин у немовлят, сенситивізованих до арахісу	[7]	Арахіс
	↑ вироблення IL-2 наївними CD4 Т-клітинами в немовлят, сенситивізованих до арахісу, після стимуляції ФМА/іономіцином	[7]	
	У немовлят, сенситивізованих до арахісу, та в немовлят з алергією на арахіс спостерігається ↑ IFN-γ в CD4 HLA-DR ⁺ Т-клітинах порівняно з контрольною групою	[7]	
	Немовлята з алергією на арахіс: ↑ кількості CD4 Т-клітин з фенотипом пам'яті, реактивних до арахісу, після стимуляції арахісом порівняно з групами сенситивізації до арахісу та контролю	[7]	
	CD3/CD28-стимульовані CD4 Т-клітини підлітків з алергією на арахіс виробляють ↓ IL-6, TNF-α, IFN-γ порівняно з підлітками без алергії	[8]	
	Наївні CD4 Т-клітини підлітків з харчовою алергією демонструють підсилене метилювання генів Th1/Th2 (RUNX3, RXRA, NFKB1A, IL4R) і промотора TNFRSF6B	[12]	
	Активовані (CD3/CD28) наївні CD4 Т-клітини: ↓ експресії генів інтерферону (в тому числі IFN-γ) та BST2 у підлітків з харчовою алергією. Зниження експресії гена IFN-γ було підтверджено нижчими рівнями білка IFN-γ в супернатантах клітинних культур тих самих учасників з харчовою алергією	[12]	
	CD3/CD28-стимульовані МПК у групі алергії на арахіс демонструють високу експресію мРНК CYP11A1, IL-13 та IL-4, а також підвищену частоту CYP11A1 ⁺ CD4 ⁺ клітин порівняно з контролем. Аміноглутетимід (анти-CYP11A1) ↓ вироблення IL-13 у CD3/CD28-стимульованих у культурах МПК цих осіб, а також ↓ частоту CD4 ⁺ IL-13 ⁺ Т-клітин <i>in vitro</i>	[14]	
	У дітей з алергією на горіхи кількість CD4 Т-клітин негативно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
Діти амішів мають ↑ частку PD1-експресувальних CD4 Т-клітин порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	Н/д	

Treg	↓ периферичних Treg у немовлят з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[3]	Яйця
	Овальбуміноспецифічні Treg: ↓ у дітей з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[4]	
	sCD83 <i>in vivo</i> : ↓ GATA3, ↑ частоти мукозальних Treg (мишача модель)	[2]	
	↑ дисфункціональних алергенспецифічних Tregs з високим рівнем інтерферонів і дисрегульованими хемокінами в дітей з алергією на коров'яче молоко	[5]	Коров'яче молоко
	↑ активованих Treg з фенотипом клітин пам'яті в підлітків з алергією на арахіс порівняно з підлітками без алергії	[8]	Арахіс
	У дітей з алергією на горіхи кількість Treg негативно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
	Нижча частота активованих ICOS ⁺ Treg у дітей гуттеритів порівняно з дітьми амішів	[17]	Н/д
Цито-токсичні Т-клітини	Діти амішів мають ↓ пропорції PD1-експресувальних Treg-клітин порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	
	У дітей амішів спостерігається ↑ Т-клітин фенотипу CD28-негативних/CD8, що корелює з високим виробленням Т-клітинного IFN-γ та низьким рівнем сироваткового IgE	[17]	Н/д
В-клітини	↓ вихідних рівнів CD19 ^{hi} HLADR ^{hi} В-клітин у сенситивізованих до арахісу немовлят. ↑ вихідних рівнів CD19 ^{hi} HLADR ^{hi} В-лімфоцитів у немовлят з алергією на арахіс	[7]	Арахіс
	Гени PM20D1 (асоційований з atopічною хворобою), S100A1, S100A13, S100A14 (асоційовані із запаленням) диференційовано експресуються в В-лімфоцитах дітей з алергією на арахіс порівняно з дітьми без алергії	[11]	Арахіс
	Збагачення експресії генів активації міелоїдних клітин у В-клітинах дітей із множинною харчовою алергією	[11]	
	Збагачення експресії мотивів послідовностей, асоційованих з розвитком В- та Т-клітин і TGF-β-сигналігом, у дітей зі множинною харчовою алергією порівняно з дітьми з моноалергією	[11]	
	CD23 ⁺ IgG1 ⁺ В-клітини пам'яті в дітей з алергією на арахіс містять високоафінні Ara h 2-специфічні клони, сприяють переважанню Th2-імунітету та стимулюють вироблення IgE, що потенційно призводить до довготривалої персистенції алергії на арахіс	[15]	
Breg	↓ овальбуміноспецифічних Breg у немовлят з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[4]	Яйця

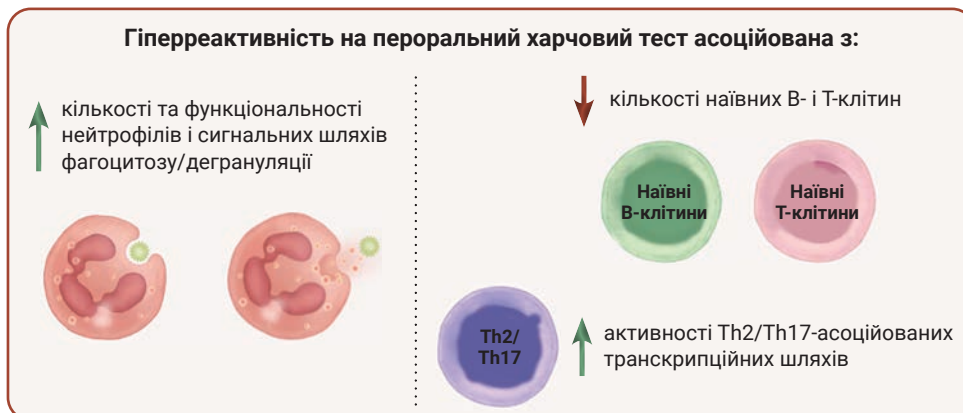


Рис. 2. Імунні механізми, асоційовані з тяжкістю алергічної реакції

наївних В-клітин і наївних CD4⁺ Т-клітин. Окрім того, аналіз метилювання ДНК у CD4⁺ Т-клітинах виявив 203 CpG-сайти (що охоплюють 197 унікальних генів), які пов'язані з тяжкістю алергічних реакцій [18].

У другому дослідженні Zhang і співавт. виявили сильну кореляцію між кількістю нейтрофілів у зразках цільної крові та тяжкістю реакцій на харчовий провокаційний тест з арахісом у дітей віком 4-14 років (n=105). Транскриптомний аналіз показав, що вищі рівні нейтрофілів були пов'язані зі збагаченням сигнальних модулів, пов'язаних з FcγR-опосередкованим фагоцитозом і TLR-сигналізацією. Було ідентифіковано п'ять ключових

генів-драйверів цих модулів: AP5B1, KLHL21, VASP, TPD52L2 та IGF2R [19].

Третє дослідження, проведене Ruiter і співавт., охоплювало як дорослих, так і дітей (n=62; середній вік – 17 років) і також використовувало провокаційну пробу з поступовим підвищенням дози арахісу для оцінювання тяжкості реакцій. Стимуляція МПК арахісовим білком у реактивних учасників призвела до збільшення вироблення Th2-цитокінів (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), підвищення частоти арахісспецифічних CD154⁺CD4⁺ Т-клітин, а також зростання числа клонів Т-клітин з носійством специфічних до арахісу CDR3. У CD154⁺CD4 Т-клітинах реактивних

учасників відзначалася вища експресія генів, асоційованих з Th2-ланкою (IL-5, IL-9) і Th17-ланкою (IL-22, IL-26), порівняно з гіпореактивними учасниками. Водночас у гіпореактивних учасників виявляли нижчий рівень експресії генів, пов'язаних з функцією Т-регуляторів (TNFRSF9, CD137) та імунною регуляцією (NFKBID, IL1RN, BDR).

За даними дослідження розподілу арахісоспецифічних CDR3 у популяціях CD25⁺CD127⁺ Т-ефекторних і CD25⁺CD127⁻ Т-регуляторних клітин, у реактивних учасників частка специфічних CDR3 була зміщена в бік Т-ефекторної, а не Т-регуляторної популяції, що може свідчити про імунний дисбаланс, пов'язаний з тяжкістю алергічної реакції [20].

ТАБЛИЦЯ 2. Імунні механізми, пов'язані з тяжкістю алергічної реакції

Фокус	Імунний механізм	Джерело	Алерген
Цитокіни / розчинні фактори	↑ вироблення IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 у стимульованих арахісом МПК у реактивних пацієнтів порівняно з гіпореактивними; позитивно корелює з рівнями арахісоспецифічних IgE	[20]	Арахіс
Нейтрофіли	↑ кількості нейтрофілів асоційоване з тяжкістю реакції	[18, 19]	
	↑ фагоцитозу, активації нейтрофілів і шляхів дегрануляції нейтрофілів позитивно корелює з тяжкістю реакції	[18]	
	Велика кількість нейтрофілів асоційована зі збагаченням модулів генів, асоційованих з FcγR-опосередкованим фагоцитозом і TLR-сигналізацією (підсилена експресія генів AP5B1, KLHL21, VASP, TPD52L2, IGF2R)	[19]	
Т-хелпери	Тяжкі реакції на арахіс асоційовані з ↑ частоти наївних CD4 Т-клітин	[18]	
	Групи CpG-генів, асоційовані з імунною відповіддю [cg06769918 (PHACTR1)], хемотаксисом	[18]	
	[cg17545300 (CHST15)] і регуляцією макроавтофагії [cg12084124 (ZNF121)], є залученими до тяжкості реакції	[18]	
	↑ арахісоспецифічних CD154 ⁺ CD4 Т-клітин і арахісоспецифічних CDR3 клонів у реактивних пацієнтів	[20]	
	Арахісоспецифічні CD154 ⁺ CD4 Т-клітини демонструють збагачену експресію генів, асоційованих з Th2-ланкою (IL-5, IL-9) і Th17-ланкою (IL-22, IL-26) у реактивних пацієнтів	[20]	
	Арахісоспецифічні CDR3 у реактивних пацієнтів були зміщені в бік Т-ефекторного, а не Т-регуляторного фенотипу	[20]	
Treg	Арахісоспецифічні Т-клітини гіпореактивних пацієнтів демонструють підвищену експресію генів, пов'язаних з Т-регуляторною функцією (TNFRSF9, CD137) й імунною регуляцією (NFKBID, IL1RN, BDR)	[20]	
В-клітини	Тяжкі реакції на арахіс пов'язані з ↓ частоти наївних В-клітин	[18]	

Література

Gubbels L, Saffery R, Neeland M.R. New insights into the mechanisms of childhood food allergies. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2025; 36: e70069. doi: 10.1111/pai.70069.



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>

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг
Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл



- ✓ Подвійний ефект (анти-Н₁ + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Investig 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, № 8, P.796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donado 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. Vuorman 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 MJ 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.

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 20002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И.
тел. +38 (044) 517-75-00

ZENTIVA

ФАКТОР АКТИВАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЗА ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ З ПОЛІПОЗОМ НОСА: ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ І МІШЕНЬ ДЛЯ ЦІЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Світлана Опімах

Хронічний риносинусит (ХРС), одне з найпоширеніших запальних захворювань дихальних шляхів у світі, має значний вплив як на якість життя пацієнтів, так і на соціально-економічну сферу, високі прямі (візити до спеціалістів, ліки, операції) та непрямі (втрата продуктивності праці) витрати.

ХРС з носовими поліпами (ХРСЗНП) є особливо складним і тяжким для лікування фенотипом. У дуже високого відсотка пацієнтів ХРСЗНП супроводжується високогетерогенним запаленням 2-го типу за участю вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу та Т2-лімфоцитів-хелперів, а також із прозапальною дією інтерлейкінів (ІЛ), як-от ІЛ-4, -5 і -13, що зазвичай призводить до збільшення кількості еозинофілів у тканинах носової порожнини й периферичній крові. Дуже непростим для клініцистів є пов'язаний з астмою та непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) фенотип ХРСЗНП, відомий як НПЗП-індуковане респіраторне захворювання (НПЗП-ІРЗ). У патофізіології НПЗП-ІРЗ відіграють роль гліцерофосфоліпідні медіатори, як-от лейкотрієни, простагландини, тромбосани та фактор активації тромбоцитів (ФАТ).

ФАТ – це фосфоліпід, який діє як медіатор запалення при хронічній кропив'янці, анафілаксії та запальних захворюваннях дихальних шляхів (риніт і астма). Він синтезується багатьма структурними клітинами та клітинами імунної системи (мастоцитами, еозинофілами, нейтрофілами) й вивільняється шляхом мікровезикул для захисту від швидкої деградації ферментами. ФАТ – це багатогранний ліпідний медіатор з потужним прозапальним ефектом. Його

функції включають активацію та рекрутування еозинофілів, дегрануляцію опасистих клітин, підвищення проникності судин, генерацію вільних радикалів, що спричиняє закладеність носа й утворення носових поліпів. Усі ефекти ФАТ опосередковуються через його специфічний рецептор ФАТ-Р.

При зв'язуванні з рецептором ФАТ активує кінази, фосфоліпази С й А2, а також виробляє простагландини та цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , ІЛ-1 α). ФАТ-Р присутні в багатьох запальних, ендотеліальних, епітеліальних клітинах і підслизових залозах, а їх активація пов'язана з вищими концентраціями ФАТ. Концентрація ФАТ у тканинах пов'язана з балансом між синтезом і деградацією/інактивацією. Метаболізм ФАТ регулюється ферментами синтезу, як-от лізо-ФАТ-ацилтрансферази (ЛФАТ), і ферментами деградації – ФАТ-ацетилгідролазами. Лізо-ФАТ є одним з метаболітів, який утворюється внаслідок деацетилювання. Він має кілька ізоформ і може відігравати значну роль у регуляції системи ФАТ/ФАТ-Р.

Дослідження на тваринах і за участю людей доводять, що ФАТ посилює назальні симптоми як у здорових добровольців, так і в пацієнтів з алергічним ринітом. ФАТ збільшує запалення носа, концентрацію еозинофілів і нейтрофілів, а також підвищує реактивність до гістаміну та брадикініну. Активність ФАТ корелює з тканинною еозинофілією, і високі рівні ФАТ було виявлено в пацієнтів з ХРСЗНП. Лізо-ФАТ може знову перетворитися на ФАТ і подовжувати запалення.

Існує дуже мало досліджень щодо присутності ФАТ-Р у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів як у здорових осіб, так і в пацієнтів з ХРСЗНП. Також немає досліджень щодо наявності Лізо-ФАТ і його впливу на поліпи носа в пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та без неї.

Метою цього дослідження було оцінити експресію генів, пов'язаних з метаболізмом ФАТ (синтезом і деградацією) та ФАТ-Р за різних типів ХРСЗНП. Також було вивчено концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ у поліпах носа пацієнтів з ХРСЗНП з астмою й без неї та НПЗП-ІРЗ порівняно зі слизовою оболонкою носа в здорових осіб.



МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Профілі експресії генів порівнювали між зразками тканини носових пазух пацієнтів з ХРСЗНП і здоровими особами контрольної групи в перехресному обсерваційному транскриптомічному дослідженні. Пацієнтів з ХРСЗНП, які перенесли ендоскопічну операцію на носових пазухах, було відібрано та клінічно класифіковано за шкалою JESREC, яка включає двобічність патології, наявність поліпів носа, ураження ґратчастої кістки та верхньої щелепи на комп'ютерній томографії (КТ), еозинофілію в периферичній крові та тканинах понад 70 клітин на поле великого збільшення при біопсії поліпа носа. Пацієнтів розподілили на групи: еозинофільний ХРС, нееозинофільний ХРС, НПЗП-ІРЗ. Контрольну групу становили пацієнти

без ХРС, але з утрученням щодо анатомічних аномалій носа, котрим було проведено біопсію слизової оболонки (очевидно здорової) гачкуватого відростка. Пацієнтів, які отримували системні або назальні стероїди (протягом 4 тижнів до біопсії), було вилучено, як і тих, хто страждав на циліарну дискінезію або грибоквий/алергічний ХРС. Транскриптомний аналіз було проведено за допомогою масивного РНК-баркодування та секвенування (BRB-seq), що є високопродуктивним і економічно ефективним методом РНК-секвенування для одночасного аналізу профілю експресії тисяч генів із тканинного зразка. Для отримання рівня експресії кожного гена було проведено біоінформаційний аналіз. Аналіз головних компонентів, а також ієрархічний кластерний аналіз надали підґрунтя для перекласифікації пацієнтів відповідно до їхнього загального профілю експресії генів. Диференційну експресію генів і метаболічні шляхи аналізували за допомогою спеціального програмного забезпечення для взаємодії цитокінів – цитокіновий рецептор на підставі бази даних Кіотської енциклопедії генів і геномів. Особливо було проаналізовано пов'язану з метаболізмом ФАТ (синтезом і деградацією ФАТ, а також генами ФАТ-Р) експресію генів.

Концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ визначали в пацієнтів та учасників контрольної групи, в яких брали зразки тканини слизової оболонки носа чи поліпа носа. До контрольної групи були залучені пацієнти, які перенесли операцію з приводу дисморфії перегородки носа чи гіпертрофії носових раковин. Пацієнти з ХРСЗНП були розподілені на три підгрупи з огляду на супутні захворювання (ХРСЗНП без або з астмою чи астмою та НПЗП-ІРЗ). Діагноз ХРСЗНП встановлювався відповідно до критеріїв Європейського консенсусу щодо ХРС (ЕРОС 2020). Пацієнтам з астмою або астмою з НПЗП-ІРЗ діагноз установлював алерголог на підставі симптомів і додаткових тестів (спірометрія та провокаційна проба). Особи, які отримували системні стероїди, Н-антигістамінні препарати, антилейкотрієни, біологічне лікування за 4 тижні або мали інфекцію дихальних шляхів за 2 тижні до ендоскопічної операції на пазухах, були вилучені.

ФАТ-Р аналізували за допомогою імуногістохімії, вестерн-блотингу, імунофлуоресценції та кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Концентрації ізоформи Лізо-ФАТ визначали за допомогою комбінації рідинної хроматографії та мас-спектрометрії.



РЕЗУЛЬТАТИ

Для оцінювання експресії генів було залучено 9 пацієнтів з еозинофільним ХРС, а також 8 пацієнтів з нееозинофільним ХРС і 3 пацієнти з НПЗП-ІРЗ. Крім того, було залучено 6 пацієнтів контрольної групи. Аналіз головних компонентів показав різну сегрегацію

для всіх 6 здорових осіб порівняно з групою пацієнтів із запаленням носових синусів, але сегрегації між пацієнтами з різними фенотипами ХРС не виявлено. Ієрархічний аналіз усіх пацієнтів з ХРСЗНП розподілив їх на два окремі молекулярні кластери: кластер 1 і кластер 2, без виявлених відмінностей у демографічних або клінічних характеристиках, як-от наявність астми, периферичної чи тканинної еозинофілії, фракційної концентрації видихуваного оксиду азоту, розміру носових поліпів або ураження на КТ, хоча зі значними відмінностями в аналізі диференційної експресії генів. Аналіз метаболічних шляхів показав, що кластер 2 характеризувався тяжчим запаленням 2-го типу зі значною надмірною експресією ключових цитокінів і хемокінів, як-от CCL26 та IL-4-подібних цитокінів. Кластер 1, однак, характеризувався низьким або помірним рівнем запалення 2-го типу. Кластер 2 показав значну надмірну експресію генів ключових ферментів синтезу ФАТ (ЛФАТ1 і ЛФАТ2) порівняно з кластером 1. Порівняно з контрольною групою цей кластер демонстрував підвищену регуляцію генів ЛФАТ2 та ФАТ-Р, а також знижену регуляцію ФАТ-ацетилгідролази-2, одного з двох основних ферментів деградації ФАТ. Кластер 1 демонстрував лише підвищену регуляцію експресії гена ФАТ-Р і знижену регуляцію ЛФАТ2 порівняно з контролем. Ці результати свідчать, що група з тяжчим запаленням 2-го типу (кластер 2) має генетичний профіль, який призводить до високого синтезу та локального накопичення ФАТ.

Концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ у поліпах носа вивчали у 18 пацієнтів (12 чоловіків і 6 жінок): 6 пацієнтів з ХРСЗНП без астми, 6 пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та 6 пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та НПЗП-ІРЗ. Контрольну групу становили 8 здорових осіб (6 чоловіків і 2 жінки), 4 з яких мали позитивний результат внутрішньошкірних тестів на алергію.

Білок ФАТ-Р експресувався подібним чином в епітеліальних клітинах і підслизових залозах слизової оболонки та поліпів носа, без відмінностей між групами з погляду як імуногістохімії, імунофлуоресценції, так і вестерн-блотингу. Порівняно зі слизовою оболонкою експресія мРНК ФАТ-Р була вищою в усіх фенотипах поліпів ($p < 0,05$), тоді як концентрації всіх ізоформ Лізо-ФАТ були вищими в зразках поліпів пацієнтів з астмою ($p < 0,05$). Концентрації Лізо-ФАТ С16 і С18 були вищими в зразках поліпів пацієнтів з астмою, ніж у зразках поліпів пацієнтів без астми.

Дослідження доводить, що як мРНК, так і білок ФАТ-Р були виявлені в тканинах слизової оболонки та назальних поліпів. Тканини поліпів показали підвищену регуляцію експресії мРНК ФАТ-Р, а також ізоформ Лізо-ФАТ порівняно зі слизовою оболонкою

в здорових осіб, що свідчить про патофізіологічну роль системи ФАТ/ФАТ-Р у патогенезі ХРСЗНП, відкриваючи можливість розроблення анти-ФАТ-препаратів для лікування пацієнтів із цим захворюванням.



ПІДСУМКОВИЙ КОМЕНТАР

ХРСЗНП – поширене захворювання, що чинить значний вплив на індивідуальне та колективне здоров'я із соціального й медичного погляду, має багатофакторний етіопатогенез і багато невивчених аспектів, а також незадоволені потреби пацієнтів. Завдяки відкриттям у молекулярній біології за останні 40 років було досягнуто величезних проривів у знаннях про його патогенез, що сприяло дослідженню та впровадженню нових, більш специфічних, ефективних і безпечних форм лікування цього й інших хронічних запальних захворювань дихальних шляхів.

Однак є мало робіт про патофізіологічну роль комплексної системи ФАТ/ФАТ-Р та її потенціал для лікування при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів порівняно з іншими системами, залученими до запалення, котрі набагато більше вивчені.

Дані дослідження з надійною методологією щодо співвіднесення ролі ФАТ з патофізіологією ХРСЗНП є актуальною новою інформацією. Основний висновок полягає в тому, що не клінічний фенотип, а тяжкість/інтенсивність запалення 2-го типу пов'язана з ендотипом ХРСЗНП з високою активністю метаболічного шляху ФАТ. Утім, обмеженнями дослідження є невеликий розмір вибірки та залучення пацієнтів з японської когорти, що лімітує узагальнення результатів на інші популяції. Також аналіз був обмежений експресією генів (мРНК) без підтвердження рівнів білка чи активності ферментів, адже експресія генів не завжди призводить до більшої кількості функціонального білка.

Незважаючи на обмеження, робота надає значну нову інформацію. Слід рухатися до класифікації ХРС на підставі молекулярних ендотипів. Шлях ФАТ як потенційного медіатора в підгрупі пацієнтів з тяжчим запаленням 2-го типу є корисним як потенційний біомаркер тяжкості та як терапевтична мішень.

Раніше було отримано наукові докази високого рівня щодо ролі ФАТ у патогенезі риніту та кропив'янки. Ці дослідження пов'язані з розробленням безпечного потужного антигістамінного препарату з подвійним анти- H_1 - і анти-ФАТ-ефектом – рупатадину, таким чином ставши джерелом для вивчення значення цього медіатора в патогенезі багатьох станів. Роль ФАТ тісно пов'язана із запаленням 2-го типу, присутнім у високого відсотка пацієнтів з тяжким ХРСЗНП.

Література

Comments: Alfonso del Cuvillo Bernal regarding articles:

Ishino T., Oda T., Kawasumi T., et al. Severe type 2 inflammation leads to high platelet-activating-factor-associated pathology in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a hierarchical cluster analysis using bulk RNA barcoding and sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (4): 2113. doi: 10.3390/ijms25042113.

Roca-Ferrer J., Pérez-González M., Alobid I., et al. Upregulation of platelet-activating factor receptor expression and lyso-platelet-activating factor isoforms in human nasal polyp tissues. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 7357. doi: 10.3390/jcm12237357.



Микола Леонідович АРЯЄВ, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ: БАР'ЄРООРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Атопічний дерматит (АтД) є хронічним багатofакторним захворюванням, у патогенезі якого епідермальна бар'єрна дисфункція відіграє центральну роль на всіх етапах перебігу хвороби – від дебюту до ремісії. Відповідно до оновлених рекомендацій Американської академії дерматології (AAD, 2026) регулярне застосування бар'єровідновних засобів є обов'язковим компонентом терапії АтД у педіатричних і дорослих пацієнтів незалежно від ступеня тяжкості.

Сучасні ламелярні емоменти з фізіологічними ліпідами, зокрема керамідами, в поєднанні з регенеративними агентами, як-от пантенол, забезпечують патогенетично обґрунтований вплив на ключову ланку захворювання – структурну та функціональну неповноцінність рогового шару епідермісу. До таких емоментів належить крем Бепантен® Сенсідерм.

Наш досвід свідчить, що Бепантен® Сенсідерм завдяки вмісту керамідів і пантенолу сприяє швидкому полегшенню свербіжів та почервоніння шкіри, ефективно відновлює порушений епідермальний бар'єр і знижує ризик загострень хвороби. Застосування засобу є патогенетично обґрунтованим вибором для тривалої базової терапії АтД.

Отже, інтеграція бар'єровідновної терапії на основі ламелярних ліпідів у стандарт ведення пацієнтів з АтД відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям і концепції довготривалого контролю хвороби, орієнтованої на покращення клінічних результатів і якості життя пацієнтів.

АКТУАЛЬНІСТЬ

АтД є хронічним рецидивним запальним захворюванням шкіри з високою поширеністю в педіатричній і дорослій популяціях і значним впливом на якість життя пацієнтів та їхніх родин. Сучасні дані свідчать, що АтД вражає близько 20% дітей і 2-10%

дорослих у різних регіонах світу, маючи тенденцію до раннього дебюту та тривалого перебігу [1, 2]. Тому лікування АтД є важливою сферою сучасних рекомендацій.

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ШКІРНОГО БАР'ЄРА В ПАТОГЕНЕЗІ АтД

Згідно з оновленими рекомендаціями AAD (2026) АтД слід розглядати як захворювання з первинною бар'єрною дисфункцією епідермісу, яка не лише супроводжує запалення, але й відіграє ключову роль у його ініціації та підтриманні, особливо в дитячому віці [3]. Порушення структури рогового шару, зумовлене дефіцитом і дисбалансом керамідів та інших міжклітинних ліпідів, призводить до підвищеної трансепідермальної втрати вологи, збільшення проникнення алергенів і мікробних антигенів, формування типового для АтД «сверблячого циклу» [4, 5].

Багатofакторний патогенез АтД охоплює генетичну схильність, імунну дисрегуляцію Th2-типу, нейроімунні механізми свербіжів (зокрема участь інтерлейкіну-31), а також мікробіомні зміни. Втім, саме неповноцінність епідермального бар'єра нині визнано універсальною терапевтичною мішенню на всіх етапах захворювання – від початкових проявів до ремісії [5, 6]. Це обґрунтовує провідну

роль базової бар'єровідновної терапії в сучасних стратегіях лікування АтД.

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА МІСЦЕ БАР'ЄРОВІДНОВНОЇ ТЕРАПІЇ

Відповідно до настанов AAD (2026) регулярне застосування емоментів є обов'язковим компонентом лікування АтД у дітей незалежно від ступеня тяжкості та має розглядатися як базова терапія поряд із протизапальними засобами [3]. Особливий наголос зроблено на виборі засобів, які здатні не лише зволожувати шкіру, а й відновлювати ліпідну архітектуру рогового шару, мінімізуючи потребу в частому застосуванні топічних кортикостероїдів.

Огляд *Annals of Internal Medicine* підкреслює, що сучасний контроль АтД неможливий без раннього та безперервного впливу на бар'єрну функцію шкіри, оскільки клінічне поліпшення без відновлення бар'єра асоціюється з високим ризиком рецидивів [5]. Із цього погляду емоменти із керамідами та фізіологічними ліпідами розглядаються як патогенетично обґрунтований компонент довготривалої терапії.

Порівняльний огляд бар'єрної дисфункції при контактному й atopічному дерматиті підтвердив, що саме при АтД дефект ліпідних ламелів має генералізованіший і стійкіший характер; це потребує застосування спеціалізованих ламелярних формул, здатних інтегруватися в міжклітинний ліпідний матрикс [6].

Дослідження також продемонстрували важливість пом'якшувачів, які поєднують інгредієнти з комплементарними властивостями [7].

Отже, використання сучасних ламелярних емоментів у поєднанні з регенеративними компонентами (як-от пантенол) відповідає принципам персоналізованого та профілактично орієнтованого підходу до ведення пацієнтів з АтД.

ЗАСТОСУВАННЯ КРЕМУ БЕПАНТЕН® СЕНСІДЕРМ ПРИ АтД

Як засіб, що поєднує інгредієнти з комплементарними властивостями для базової терапії АтД, ми у своїй практиці використовуємо Бепантен® Сенсідерм. Крем містить ліпіди з ламелярною структурою, подібною до структури власних ліпідів шкіри, як-от кераміди. Ламелярні ліпіди крему Бепантен® Сенсідерм можуть проникати в пошкоджений ліпідний бар'єр рогового шару шкіри та зв'язуватися з ним, тим самим відновлюючи його. Цей ефект посилюється пантенолом, який теж входить до

складу крему й забезпечує оптимальні умови для природного процесу регенерації шкіри.

Бепантен® Сенсідерм підходить для немовлят, дітей і дорослих, може використовуватися в період вагітності та грудного годування [8]. Пройшов клінічні дослідження в педіатрії та дерматології [9, 10]. Наноситься кілька разів на день за потреби, на подроздрану непоранену шкіру. Може наноситися, в тому числі, на повіки, слід лиш уникати потрапляння на слизові оболонки.

Наш досвід практичного застосування крему Бепантен® Сенсідерм у педіатричній клініці протягом року продемонстрував його високу ефективність. Клінічні ефекти полягають у полегшенні свербіжності (вже протягом 30 хвилин після нанесення), поліпшенні зволоження шкіри, зменшенні почервоніння, зниженні кількості рецидивів. Це узгоджується з даними сучасних оглядів і клінічних настанов [5, 6].

Важливим є досить високий профіль безпеки крему Бепантен® Сенсідерм завдяки відсутності в складі ароматизаторів, консервантів, барвників, силікону й емульгаторів. Це відповідає вимогам пацієнтів до засобів для лікування АтД [13].

ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні уявлення про патогенез АтД суттєво еволюціонували впродовж останнього десятиліття – від переважно імунозапального трактування до інтегративної моделі, в центрі якої перебуває первинна бар'єрна дисфункція епідермісу. Оновлені клінічні настанови AAD (2026) чітко визначають порушення структури рогового шару як фундаментальний патогенетичний механізм АтД, особливо в педіатричній популяції, та підкреслюють необхідність раннього й безперервного бар'єровідновного втручання [3].

Результати експериментальних і клінічних досліджень підтверджують, що дефіцит керамідів і дезорганізація міжклітинних ліпідних ламелів призводять не лише до підвищення трансепідермальної втрати води, але й до посилення проникності шкіри для алергенів і мікробних факторів; це запускає хронічне запалення та нейроімунні механізми свербіжності [4, 12]. У цьому контексті формування «сверблячого циклу» розглядається як вторинний наслідок бар'єрної неспроможності, а не виключно як прояв імунної активації.

Огляд *Annals of Internal Medicine* підкреслює, що клінічно орієнтований контроль запалення без адекватного відновлення епідермального бар'єра має короткотривалий ефект і асоціюється з високою частотою рецидивів АтД [5]. Це положення

узгоджується з даними систематичних оглядів і метааналізів, які демонструють переваги емоментів з фізіологічними ліпідами щодо зменшення тяжкості хвороби за шкалою SCORAD і підвищення гідратації рогового шару [13].

На особливу увагу заслуговує питання якісного складу емоментів. Порівняльний огляд продемонстрував, що на відміну від контактного дерматиту при АтД бар'єрна дисфункція має системний і стійкий характер; це обґрунтовує потребу у використанні спеціалізованих ламелярних формул, здатних інтегруватися в порушений ліпідний матрикс [6]. Саме такі підходи відповідають концепції патогенетично спрямованої терапії, задекларованої в сучасних міжнародних рекомендаціях.

Застосування ламелярних ліпідних технологій у поєднанні з регенеративними компонентами (зокрема пантенолом), що входять до складу крему Бепантен® Сенсідерм, є практичною реалізацією бар'єроорієнтованого підходу до терапії АтД у світлі рекомендацій ААД (2026). Клінічні ефекти полягають у полегшенні свербіжності, поліпшенні зволоження шкіри, зменшенні почервоніння, зниженні кількості рецидивів. Результати застосування крему Бепантен® Сенсідерм є прикладом терапії, що змінює перебіг захворювання (disease-modifying therapy), спрямованої не лише на контроль симптомів, а й на довгострокову стабілізацію перебігу хвороби.



Література

1. Skayem C., Richard M.A., Saint Aroman M., et al. Epidemiology of atopic dermatitis: a global worldwide study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2025; 50 (10): 2054-2056. doi: 10.1093/ced/llaf233.
2. Puerta-Durango K., Chiesa Fuxench Z.C. Global burden of atopic dermatitis. *Dermatol. Clin.* 2024; 42 (4): 519-525. doi: 10.1016/j.det.2024.05.006.
3. Davis D.M.R., Alikhan A., Bercovitch L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in pediatric patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2026; S0190-9622(26)00343-9. Advance online publication. doi: 10.1016/j.jaad.2026.02.113.
4. Sakai T., Sato T., Nishizaka T., et al. Stratum corneum ceramide abnormalities in atopic dermatitis: pathophysiology and implications for disease management. *J. Dermatol.* 2025; 53 (3): 380-387. doi: 10.1111/1346-8138.70098.
5. Drucker A.M. Atopic dermatitis. *Ann. Intern. Med.* 2026; 179 (3): ITC33-ITC48. doi: 10.7326/ANNALS-25-05580.
6. Maeng J., Jeong S., Kim H. Skin barrier dysfunction in contact and atopic dermatitis: a comparative review. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2026; 18 (2): 173-181. doi: 10.4168/aaair.2026.18.2.173.
7. Wollenberg A., Werfel T., Ring J., et al. Atopic dermatitis in children and adults – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023; 120: 224-234. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0011.
8. Vestergaard C., Wollenberg A., Barbarot S., et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (9): 1644-1659. doi: 10.1111/jdv.15709.
9. Stettler H., et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. *Key Opinions in Medicine.* 2016; 11 (7).
10. Stettler H., et al. A new topical panthenol-containing emollient for maintenance treatment of childhood atopic dermatitis: results from a multicenter prospective study. *Journal of Dermatological Treatment.* 2017; 28 (8): 774-779. doi: 10.1080/09546634.2017.1328938.
11. Heinz K.C., Beaudart C., De Greef A., et al. Patients' preferences for atopic dermatitis treatments in Europe: a discrete choice experiment. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 2026; 26 (1): 131-138. doi: 10.1080/14737167.2025.2594633.
12. Kunimura K., Fukui Y. The molecular basis for IL-31 production and IL-31-mediated itch transmission: from biology to drug development. *Int. Immunol.* 2021; 33 (12): 731-736. doi: 10.1093/intimm/dxab065.
13. Nugroho W.T., Sawitri S., Astindari A., et al. The efficacy of moisturisers containing ceramide compared with other moisturisers in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Dermatol.* 2023; 68 (1): 53-58. doi: 10.4103/ijd.ijd_991_22.

НАСТАНОВА ARIA-EAACI 2024-2025 З ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

ЧАСТИНА 2: РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПЕРОРАЛЬНОЇ Й ОЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Алергічний риніт (АР) є широко розповсюдженим захворюванням зі значним тягарем для пацієнтів. Настанови ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму») публікуються з 2001 року з оновленнями у 2008, 2010, 2016 та 2020 роках, відображаючи появу нових методів лікування та методологічні вдосконалення.

Нова редакція ARIA-EAACI 2024-2025, схвалена Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI), враховує нові доказові дані, зокрема з мобільних медичних застосунків (mHealth), які розширили розуміння АР за межі класичних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД): висвітлили закономірності застосування препаратів і прихильність до терапії, задоволеність пацієнтів, економічну ефективність лікування та вплив АР на продуктивність праці.

Настанови розроблено з огляду на індивідуальні потреби пацієнтів, з використанням цифрових технологій і штучного інтелекту на основі підходу GRADE. Документ містить рекомендації щодо пероральної й очної терапії АР, зокрема пероральних H_1 -антигістамінних препаратів (АГП), антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) та очних H_1 -АГП (оАГП).

ПИТАННЯ, ЩО РОЗГЛЯДАЮТЬСЯ В ЦИХ НАСТАНОВАХ

У межах ARIA-EAACI 2024-2025 члени експертної панелі визначили 42 пріоритетні питання щодо ведення АР, дев'ять з яких стосуються пероральної й очної терапії та розглядаються в цьому документі. Додатково включено два питання, визнані робочою групою досить важливими: застосування АГП порівняно з АЛТР для лікування АР і застосування оАГП порівняно зі стабілізаторами тучних клітин для лікування очних симптомів АР (останнє – з огляду на широке використання стабілізаторів тучних клітин у країнах з низьким і середнім рівнями доходу).

МЕТОДОЛОГІЯ

Докладний опис методології розроблення рекомендацій наведено в окремих публікаціях і в онлайн-додатку.

Як користуватися цими настановами

Настанови ARIA не мають на меті встановлювати обов'язкові стандарти надання медичної допомоги, а слугують основою для раціональних клінічних рішень. Рекомендації орієнтовані на типових пацієнтів і не охоплюють усіх індивідуальних обставин, тому лікарям рекомендується адаптувати їх до конкретної клінічної ситуації та місцевого контексту, приймаючи рішення спільно з пацієнтом.

Відповідно до підходу GRADE рекомендації є сильними («ми рекомендуємо») або умовними («ми пропонуємо»), зі вказівкою рівня достовірності доказів і величини ефекту.

У матеріалі надано коротке обґрунтування кожної рекомендації. (Повні таблиці EtD доступні онлайн за посиланнями біля кожного питання в оригіналі настанови).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ

У наступних розділах наведено обґрунтування кожної рекомендації. Цінності й уподобання пацієнтів не розглядаються окремо для кожного питання, оскільки вони були однаковими в усіх темах: пацієнти з АР зазвичай надають більшого значення ефективності лікування, ніж його безпеці, та вважають носові симптоми (зокрема закладеність носа) найбільш значущими. Термін «АГП II» стосується АГП другого покоління.

Нові питання в ARIA 2024-2025

Чи слід віддавати перевагу якомусь конкретному АГП II перед іншими при лікуванні АР?

Контекст: на ринку доступно кілька АГП II, тому важливо надавати рекомендації не лише на рівні

ТАБЛИЦЯ. Порівняння рекомендацій щодо пероральної й очної терапії в настановах ARIA 2024-2025 і ARIA 2010/2016

Питання	Тип АР	Рекомендація				
Чи слід віддавати перевагу специфічному АГП II над іншими АГП II при лікуванні АР?	ЦАР/САР	Сильна рекомендація проти специфічного втручання	Умовна рекомендація проти специфічного втручання	Умовна рекомендація щодо специфічних втручаннях або порівнянь	Умовна рекомендація за специфічне втручання	Сильна рекомендація за специфічне втручання
Чи слід застосовувати АГП II + АЛТР замість монотерапії АГП II при лікуванні АР?	САР ¹	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати оАГП замість АГП II для лікування очних симптомів у пацієнтів з АР?	САР ¹	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати оАГП замість інших форм стабілізаторів тучних клітин для лікування очних симптомів у пацієнтів з АР?	САР ¹	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати АГП II замість АЛТР при лікуванні АР?	ЦАР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
	САР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати ІнкС замість АГП II при лікуванні АР?	ЦАР/САР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати АЛТР замість відсутності лікування при АР?	САР ²	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати оАГП замість відсутності лікування для очних симптомів у пацієнтів з АР?	ЦАР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
	САР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати АГП II замість відсутності лікування при АР?	ЦАР/САР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання ³
Чи слід віддавати перевагу АГП II над АГП I при лікуванні АР?	САР ¹	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
Чи слід застосовувати ІнаГП замість АГП II при лікуванні АР?	ЦАР/САР	Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація щодо втручання або порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання

Примітки. Рекомендації ARIA 2024-2025 виділені затіненням комірки; ARIA 2010/2016 – контуром комірки. Кольоровий код затінення/рамки: зелений – висока достовірність доказів; жовтий – помірна достовірність доказів; помаранчевий – низька достовірність доказів; червоний – дуже низька достовірність доказів.

¹ Дані для ЦАР відсутні.

² Дані для ЦАР відсутні. У настановах ARIA 2010 рекомендація була умовною проти застосування АЛТР у пацієнтів із ЦАР.

³ У настановах ARIA 2010 рекомендація була сильною для АГП II, що не чинять седативного ефекту та не взаємодіють із цитохромом P450, й умовною – для решти АГП II.

класу препаратів, але й щодо окремих представників.

Рекомендація: в пацієнтів з АР ми пропонуємо, щоб вибір конкретних АГП II на користь інших ґрунтувався на перевагах щодо ефективності та безпеки, а також на доступності й цінovій прийнятності для пацієнтів (умовна рекомендація, що ґрунтується переважно на дуже низькій достовірності доказів).

Міркування щодо дітей, підлітків і вагітних: у дітей дошкільного та шкільного віку доказів для рекомендації конкретного АГП II недостатньо. Щодо вагітних наявні дослідження не вказують

на тератогенний ефект АГП II. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) вважає лоратадин і цетиризин загалом безпечними під час вагітності.

Міркування щодо впровадження: при виборі АГП II треба враховувати ефективність, безпеку (зокрема седативний потенціал), доступність та індивідуальні характеристики пацієнта. Пацієнти часто цінують ефективність більше, ніж безпеку, проте седативний ефект деяких АГП II може впливати на прихильність до терапії та повсякденне функціонування. Крім того, окремим категоріям працівників протипоказані препарати із седативним ефектом.

КЛЮЧОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОКРЕМИХ ПРЕПАРАТІВ

- Цетиризин стабільно демонструє високу ефективність і задоволеність пацієнтів, є доступним за ціною та входить до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Разом з тим має відносно вищий седативний потенціал порівняно з іншими АГП II, тому краще підходить для приймання у вечірній час. FDA попереджає, що цетиризин (а також левоцетиризин) у рідкісних випадках може спричиняти виражений шкірний свербіж після припинення приймання.
 - Лоратадин має хорошу ефективність, не чинить седативного ефекту, широко доступний і внесений до переліку основних лікарських засобів ВООЗ.
 - Фексофенадин також входить до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, вважається неседативним, але видається менш ефективним, ніж інші АГП II.
 - Біластин, ебастин і рупатадин належать до найефективніших АГП II та зазвичай добре сприймаються пацієнтами. Рупатадин має швидкий початок дії. Однак доступність цих препаратів може варіюватися залежно від умов, що потенційно обмежує їх використання в країнах з низьким і середнім рівнями доходу.
 - При нирковій або печінковій недостатності перевагу слід віддавати біластину та фексофенадину через відсутність потреби корегування дози. Біластин, фексофенадин і рупатадин слід запивати водою, уникаючи фруктових соків.
- У країнах з низьким і середнім рівнями доходу вибір АГП II часто визначається місцевою доступністю та вартістю.

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: мережевий метааналіз (ММА) показав, що при сезонному АР (САР) цетиризин, дезлоратадин, ебастин, лоратадин, олопатадин і рупатадин асоціювалися з високою ймовірністю клінічно значущого покращення носових симптомів. Найвища ймовірність бути найефективнішими – в цетиризині, ебастині та рупатадині. При цілорічному АР (ЦАР) усі АГП II, крім лоратадину, перевершували плацебо. Найвища ймовірність найбільшої ефективності – в рупатадині, далі – ебастин.

У разі САР щодо очних симптомів найвищу ймовірність покращення мали дезлоратадин, рупатадин, біластин, лоратадин і цетиризин. Усі АГП II, крім фексофенадину, демонстрували клінічно значуще покращення порівняно з плацебо. Лоратадин мав

найвищу ймовірність бути найефективнішим. У разі ЦАР дані щодо очних симптомів відсутні.

Щодо якості життя, пов'язаної з ринокон'юнктивітом (RQLQ), у разі САР найвищу ймовірність покращення мали дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, олопатадин і рупатадин. Усі АГП II продемонстрували значне поліпшення порівняно з плацебо. Серед препаратів, оцінених у більш ніж одному дослідженні, дезлоратадин мав найвищу ймовірність помірного покращення. При ЦАР цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин і рупатадин перевершували плацебо. Левоцетиризин і дезлоратадин – найімовірніші лідери за показником покращення якості життя.

Частота та характер небажаних явищ і серйозних небажаних явищ були подібними для різних АГП II, за даними РКД і фармаконагляду.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: за даними опитування експертів ARIA, вартість АГП II значно варіюється в різних країнах. Найбільш економічно доступними найчастіше є лоратадин, цетиризин і левоцетиризин. Досліджень з порівняльної економічної ефективності АГП II не виявлено. Аналіз даних про вартість у поєднанні з даними EQ-5D з MASK-air свідчить, що біластин, фексофенадин, лоратадин, рупатадин і дезлоратадин найчастіше виявляються економічно ефективними порівняно з іншими. Цетиризин, фексофенадин і лоратадин входять до переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Задоволеність і прихильність: обсерваційні дослідження вказують, що левоцетиризин і цетиризин асоціюються з найвищим рівнем задоволеності пацієнтів і лікарів серед АГП II. Фексофенадин також показав високі результати, особливо в педіатричній практиці. Дані MASK-air підтверджують загалом подібний рівень задоволеності для різних АГП II, однак дезлоратадин дещо перевищував біластин, левоцетиризин і лоратадин. Фексофенадин і ебастин частіше застосовувалися в комбінованій терапії, ніж цетиризин, дезлоратадин і лоратадин, що може свідчити про відмінності у сприйнятті їхньої ефективності в монотерапії.

Планетарне здоров'я: специфічних даних щодо порівняльного впливу на планетарне здоров'я не виявлено. Питання планетарного здоров'я можуть відігравати роль, сприяючи вибору генериків місцевого виробництва для мінімізації впливу на довкілля.

Чи слід застосовувати комбінацію АЛТР і АГП II порівняно з монотерапією АГП II при лікуванні АР?

Контекст: пацієнти, які отримують АГП II, нерідко додатково приймають АЛТР, що зумовлює потребу оцінювання доцільності такої комбінованої терапії.

Рекомендація: в пацієнтів з АР пропонується віддавати перевагу монотерапії АГП II над комбінацією АГП II з АЛТР (*умовна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку.

Міркування щодо впровадження: в країнах з низьким і середнім рівнями доходу перевагу доцільно віддавати АГП II, внесеним до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та/або генеричним препаратом місцевого виробництва.

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: за даними ММА, при САР комбінація АГП II з АЛТР не покращує носові й очні симптоми або показники якості життя порівняно з монотерапією АГП II. При ЦАР відповідні дослідження відсутні. Щодо безпеки ММА РКД не виявив відмінностей між комбінацією АГП II + АЛТР і монотерапією АГП II. Серйозні небажані явища були поодинокими й не пов'язаними з лікуванням. Разом з тим дані обсерваційних досліджень і фармаконагляду свідчать про рідкісні нейропсихіатричні небажані явища, асоційовані з АЛТР, – безсоння, зміни настрою та суїцидальні думки, що стало підставою для попередження FDA.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: комбінація АГП II + АЛТР є дорожчою, ніж монотерапія АГП II. Досліджень з порівняльної економічної ефективності не виявлено. Деякі АГП II (цетиризин, фексофенадин і лоратадин) входять до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, тоді як АЛТР – ні.

Задоволеність і прихильність: дані MASK-air свідчать, що комбінація АГП II + АЛТР асоціюється з дещо вищою прихильністю до терапії та більшою задоволеністю пацієнтів порівняно з монотерапією АГП II.

Планетарне здоров'я: специфічних порівняльних даних не виявлено. Однак застосування комбінації АГП II + АЛТР передбачає використання додаткових ресурсів, що має вплив на довкілля.

Чи слід застосовувати оАГП замість АГП II для лікування очних симптомів у пацієнтів з АР?

Контекст: АГП II широко застосовуються для контролю як носових, так і очних симптомів. Однак деякі пацієнти можуть віддавати перевагу оАГП через їхній швидший початок дії.

Рекомендація: в пацієнтів з АР застосування оАГП замість АГП II не пропонується, за винятком

випадків, коли потрібне дуже швидке полегшення очних симптомів (*умовна рекомендація на підставі доказів дуже низької достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку.

Міркування щодо впровадження: в країнах з низьким і середнім рівнями доходу перевагу доцільно віддавати АГП II, внесеним до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та/або генеричним препаратом місцевого виробництва.

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: метааналіз на підставі раніше проведених систематичних оглядів показав, що при САР АГП II асоціюються з невеликим, але клінічно значущим покращенням очних симптомів порівняно з оАГП. У разі ЦАР відповідні дослідження відсутні. Щодо безпеки метааналіз РКД виявив, що оАГП асоціюються з вищим ризиком небажаних явищ порівняно з АГП II як при САР, так і при ЦАР (невеликий, але важливий ефект). Серйозні небажані явища були рідкісними й не пов'язаними з лікуванням.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: за даними опитування експертів ARIA, оАГП є дорожчими за АГП II в 39 із 44 країн, для котрих були доступні дані. З огляду на результати досліджень ефективності оАГП, імовірно, не є економічно доцільними. Три АГП II – цетиризин, фексофенадин і лоратадин – входять до переліку основних лікарських засобів ВООЗ. Жоден оАГП до цього переліку не внесений. Окрім того, АГП II доступні в більшій кількості країн, аніж оАГП.

Задоволеність і прихильність: дані MASK-air свідчать, що АГП II асоціюються з вищою прихильністю до терапії та меншою ймовірністю застосування як додаткового засобу (що є непрямим показником недостатнього контролю риніту). Рівень задоволеності пацієнтів АГП II й оАГП є подібним. Разом з тим оАГП мають швидший початок дії.

Планетарне здоров'я: специфічних порівняльних даних не виявлено. оАГП часто випускаються у вигляді одноразових пластикових флаконів з обмеженим терміном придатності, що при епізодичному використанні може призводити до значної кількості відходів.

Чи слід застосовувати оАГП замість очних стабілізаторів тучних клітин для лікування очних симптомів у пацієнтів з АР?

Контекст: оАГП й очні форми стабілізаторів тучних клітин (кромони) – два класи препаратів, які широко застосовуються місцево для контролю очних симптомів.

Рекомендація: в пацієнтів з АР пропонується віддавати перевагу оАГП над очними стабілізаторами тучних клітин (*умовна рекомендація на підставі доказів дуже низької достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку.

Міркування щодо впровадження: немає специфічних.

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: у разі САР виявлені дослідження свідчать про незначні відмінності між оАГП й очними стабілізаторами тучних клітин щодо покращення очних симптомів. У разі ЦАР відповідні дослідження відсутні. Частота небажаних явищ при порівнянні обох груп також істотно не відрізнялася. Серйозних небажаних явищ у виявлених дослідженнях не зареєстровано.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: за даними опитування експертів ARIA, оАГП є дорожчими за очні стабілізатори тучних клітин у 20 з 34 країн, для котрих були доступні дані. Водночас у більшості країн, де оАГП дорожчі, вони виявилися економічно ефективними порівняно зі стабілізаторами тучних клітин. Жоден оАГП та жоден очний стабілізатор тучних клітин не внесені до переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Задоволеність і прихильність: дані MASK-air свідчать, що оАГП частіше застосовуються як додатковий засіб терапії. Разом з тим порівняно зі стабілізаторами тучних клітин оАГП мають швидший початок дії та потребують меншої кратності застосування на добу, що може підвищувати прихильність пацієнтів до лікування.

Планетарне здоров'я: специфічних порівняльних даних не виявлено.

□ Питання зі зміною спрямованості та/або сили рекомендації в ARIA-EAACI 2024-2025

Чи слід застосовувати АГП II замість АЛТР для лікування АР?

Контекст: АГП II й АЛТР можуть застосовуватися для лікування АР. АГП II широко використовують як терапію першої лінії, водночас АЛТР частіше призначають пацієнтам із супутньою бронхіальною астмою (БА) чи за поганої переносимості АГП II.

Рекомендація: в пацієнтів з АР рекомендується віддавати перевагу АГП II над АЛТР (*сильна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку.

Міркування щодо впровадження: в країнах з низьким і середнім рівнями доходу перевагу доцільно віддавати АГП II, внесеним до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та/або генеричним препаратам місцевого виробництва.

Зміна порівняно з попередніми настановами ARIA: попередні настанови пропонували застосовувати АГП II чи АЛТР (*умовна рекомендація*) при САР і віддавати перевагу АГП II над АЛТР (*умовна рекомендація*) при ЦАР.

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: метааналіз показав, що АГП II асоціюються з більшим покращенням носових симптомів порівняно з АЛТР як при САР, так і при ЦАР, але відмінності, ймовірно, є незначними. Щодо очних симптомів у разі САР та якості життя (RQLQ) при САР і ЦАР відмінності між АГП II й АЛТР також були незначними. Дані для ЦАР щодо очних симптомів відсутні. Статистично значущої різниці в частоті небажаних явищ між АГП II й АЛТР у разі САР не виявлено. Дані для ЦАР відсутні. Разом з тим дані обсерваційних досліджень і фармаконагляду свідчать про рідкісні нейропсихіатричні ефекти, асоційовані з АЛТР, – депресію, тривогу та суїцидальні думки, що стало підставою для попередження FDA.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: за даними опитування експертів ARIA, АГП II й АЛТР широко доступні. У 46 із 48 країн, для котрих є дані, АГП II є дешевшими за АЛТР. Обмеженість даних щодо корисності не дала змоги проаналізувати економічну ефективність. АЛТР не внесені до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, тоді як три АГП II (*цетиризин, фексофенадин і лоратадин*) – так.

Задоволеність і прихильність: дані MASK-air свідчать, що задоволеність АЛТР може бути дещо вищою, ніж АГП II, хоча дані щодо АЛТР є обмеженими. Комбінована терапія застосовувалася частіше при використанні АЛТР (83,0%), ніж АГП II (50,1%).

Планетарне здоров'я: специфічних порівняльних даних не виявлено.

Чи слід застосовувати інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) замість АГП II для лікування АР?

Контекст: ІНКС і АГП II широко застосовуються для лікування АР. ІНКС вважаються ефективнішими, однак АГП II мають певні переваги, зокрема швидший початок дії та зручніший шлях введення.

Рекомендація: в пацієнтів з АР рекомендується віддавати перевагу ІнкС над АГП II (*сильна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей, підлітків і вагітних: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку, а також до вагітних. Однак щодо одного з ІнкС (тріамцинолону) існують застереження стосовно можливого тератогенного ефекту.

Міркування щодо впровадження: в країнах з низьким і середнім рівнями доходу перевагу доцільно віддавати ІнкС, які внесені до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та/або генеричним препаратам місцевого виробництва.

Зміна порівняно з попередніми настановами ARIA: попередні настанови пропонували віддавати перевагу ІнкС над АГП II (*умовна рекомендація*).

КОРОТКЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Ефективність і безпечність: у разі САР парний метааналіз 15 РКД підтвердив перевагу ІнкС щодо носових симптомів (68% ймовірність значущої різниці), узгоджену з результатами ММА. Щодо очних симптомів парний метааналіз 5 РКД виявив 21% ймовірність більшого покращення на користь ІнкС. Щодо RQLQ покращення підтвержене у 2 РКД. При ЦАР прямих РКД не виявлено. Непрямі порівняння ММА підтверджують перевагу ІнкС щодо носових симптомів і RQLQ, хоча різниця менша, ніж у разі САР. Дані щодо очних симптомів відсутні.

Щодо безпеки відмінності між ІнкС і АГП II в частоті небажаних явищ були незначними при САР. У разі ЦАР вплив ІнкС варіювався від незначного зниження до помірного підвищення частоти побічних ефектів порівняно з АГП II.

Необхідні ресурси, економічна ефективність і доступність: за даними опитування експертів ARIA, ІнкС і АГП II широко доступні. У 35 з 51 країни АГП II є дешевшими за ІнкС. Однак на підставі показників корисності з MASK-air ІнкС були б економічно ефективними в більшості країн. До переліку основних лікарських засобів ВООЗ входять один ІнкС (*будесонід*) і три АГП II (*цетиризин, фексофенадин і лоратадин*).

Задоволеність і прихильність: дані MASK-air свідчать, що ІнкС асоціюються з вищою задоволеністю лікуванням порівняно з АГП II, проте частіше застосовуються як додатковий засіб терапії. АГП II мають швидший початок дії порівняно з ІнкС (*медіана – 60 проти 720 хвилин відповідно*).

Планетарне здоров'я: специфічних порівняльних даних не виявлено.

Чи слід застосовувати АЛТР замість відсутності лікування при АР?

Контекст: АЛТР іноді застосовуються при АР, особливо за наявності супутньої БА, однак виникли певні занепокоєння щодо їхньої безпеки.

Рекомендація: в пацієнтів з АР, які не отримують лікування, ми не пропонуємо застосування АЛТР (*умовна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей і підлітків.

Міркування щодо впровадження: АЛТР можуть розглядатися в пацієнтів з недостатнім контролем симптомів на тлі інших препаратів і вираженою перевагою пероральних форм (*особливо за наявності астми*). Однак як стартова терапія в пацієнтів, які раніше не лікувалися, АЛТР не пропонуються.

Зміна порівняно з попередніми настановами ARIA: попередні настанови пропонували застосовувати АЛТР замість відсутності лікування при САР (*умовна рекомендація*), але не пропонували їх у разі ЦАР.

Коротке обґрунтування: АЛТР асоціюються з рідкісними, але клінічно значущими нейропсихіатричними небажаними явищами, при цьому для пацієнтів без лікування існують безпечніші альтернативи.

Чи слід застосовувати оАГП замість відсутності лікування для усунення очних симптомів у пацієнтів з АР?

Контекст: оАГП широко застосовуються для швидкого полегшення очних симптомів у пацієнтів з АР.

Рекомендація: в пацієнтів із САР, які не отримують місцевого лікування очей, починати терапію оАГП не пропонується (*умовна рекомендація на підставі доказів низької достовірності*), за винятком короткострокового застосування (не більш ніж 7 днів) або за потреби для дуже швидкого полегшення симптомів. У пацієнтів із ЦАР, які не отримують лікування, застосування оАГП пропонується (*умовна рекомендація на підставі доказів дуже низької достовірності*). Ця рекомендація не стосується додавання оАГП до попередньої терапії.

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей і підлітків.

Міркування щодо впровадження: немає специфічних.

Зміна порівняно з попередніми настановами ARIA: попередні настанови пропонували застосовувати оАГП замість відсутності лікування (*умовна рекомендація*) в пацієнтів із САР.

Коротке обґрунтування: при ЦАР користь від застосування оАГП переважає ризики небажаних явищ, але при САР такого співвідношення не спостерігається.

□ Питання без зміни спрямованості та/або сили рекомендації в ARIA-EAACI 2024-2025

Чи слід застосовувати АГП II замість відсутності лікування при АР?

Контекст: АГП II являють собою один з основних методів лікування АР і є широко доступними.

Рекомендація: в пацієнтів з АР рекомендується застосовувати АГП II замість відмови від лікування (*сильна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей і підлітків.

Міркування щодо впровадження: в країнах з низьким і середнім рівнями доходу перевагу доцільно віддавати АГП II, внесеним до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та/або генеричним препаратам місцевого виробництва.

Коротке обґрунтування: АГП II є ефективними, безпечними, економічно доцільними та добре сприймаються пацієнтами.

Чи слід віддавати перевагу пероральним АГП II над засобами першого покоління (АГП I) при лікуванні АР?

Контекст: пероральні АГП I досі широко застосовуються в низці країн, зокрема через низьку вартість і відпуск без рецепта. Однак АГП II характеризуються кращим профілем безпеки та меншою седацією.

Рекомендація: в пацієнтів з АР рекомендується віддавати перевагу АГП II над АГП I (*сильна рекомендація на підставі доказів дуже низької достовірності*).

Міркування щодо дітей, підлітків і літніх пацієнтів: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку, а також до літніх пацієнтів.

Міркування щодо впровадження: див. аспекти до питання 1.

Коротке обґрунтування: АГП II є безпечнішими й асоціюються з вищою задоволеністю пацієнтів.

Чи слід застосовувати інтраназальні Н₁-АГП (ІНАГП) замість АГП II для лікування АР?

Контекст: ІНАГП можуть мати певні переваги щодо ефективності, однак АГП II є більш широко доступними та можуть краще сприйматися пацієнтами.

Рекомендація: в пацієнтів з АР пропонується застосовувати або ІНАГП, або АГП II (*умовна рекомендація на підставі доказів помірної достовірності*).

Міркування щодо дітей і підлітків: рекомендація застосовується до дітей дошкільного та шкільного віку.

Міркування щодо впровадження: немає специфічних.

Коротке обґрунтування: ІНАГП асоціюються з вищою ефективністю, однак АГП II мають менший ризик небажаних явищ, є доступнішими за ціною та краще сприймаються пацієнтами.

ВИСНОВКИ

У межах ARIA-EAACI 2024-2025 сформульовано рекомендації щодо 11 питань, пов'язаних з пероральним та очним лікуванням АР. Загалом пропонується віддавати перевагу ІнкС над АГП II, а АГП II – над АЛТР чи оАГП. За винятком окремих клінічних ситуацій, застосування АЛТР чи оАГП у нелікованих пацієнтів або як доповнення до АГП II не пропонується. Водночас рішення щодо лікування АР мають урахувати клінічну варіабельність хвороби, цінності та вподобання пацієнтів, доступність варіантів терапії й екологічні міркування.

Чотири питання розглядаються в настановах ARIA-EAACI 2024-2025 уперше. Для ще чотирьох питань змінилася сила та/або спрямованість рекомендацій порівняно з попередніми редакціями ARIA 2010/2016 (табл.).

З-поміж пероральних засобів лікування АР перевагу слід віддавати АГП II. Вибір конкретного препарату цієї групи рекомендується здійснювати в межах спільного прийняття рішень з огляду на ефективність, седативний ефект, швидкість початку дії, вартість, доступність й індивідуальний контекст пацієнта. АЛТР, зважаючи на застереження щодо безпеки та невисоку ефективність, слід обмежити конкретними ситуаціями: зокрема, для пацієнтів з недостатнім контролем на тлі АГП II з вираженою перевагою пероральних форм та/або супутньою БА. Додавання АЛТР до АГП II загалом не заохочується.

Комбінація АГП II з пероральними деконгестантами в цих настановах не оцінювалася, оскільки відповідне питання не було визнано пріоритетним, а швидкий огляд літератури не виявив нових релевантних РҚД. Настанови ARIA 2010 не рекомендували застосування комбінації АГП II з пероральними деконгестантами порівняно з монотерапією АГП II.

При порівнянні інтраназальних і пероральних методів лікування ІнкС (але не ІНАГП) рекомендуються замість АГП II з огляду на вищу ефективність. Водночас АГП II можуть бути кращим вибором порівняно з місцевими очними препаратами:

застосування топічних очних засобів пропонується лише для швидкого полегшення очних симптомів, при цьому перевагу слід віддавати оАГП над стабілізаторами тучних клітин.

Відповідно до підходу, закладеного в перших настановах ARIA й алгоритмі ARIA 2016, при ініціації лікування лікарі та фармацевти нерідко пропонують короткий курс АГП II пацієнтам з легким ринітом або побоюванням кортикостероїдів. Такий підхід не суперечить рекомендаціям ARIA-EAACI 2024-2025. Новий алгоритм буде запропонований у наступних публікаціях цих настанов.

Прогалини в доказовій базі. Низка питань потребує подальших досліджень, зокрема:

- відсутність РКД у пацієнтів з легким перебігом хвороби;
- недостатність даних у розрізі супутньої БА, вікових груп, статі й етнічності;
- відсутність досліджень економічної ефективності та даних щодо екологічного впливу.

Окремо слід зазначити, що доказова база для пероральних та очних методів лікування є меншою, ніж для інтраназальних. Докази щодо місцевих очних препаратів і АГП I мають особливо низьку якість: більшість РКД із застосуванням очних препаратів оцінювали лише короткострокові ефекти або безпосередню відповідь на кон'юнктивальну алергенну провокацію. Більшість РКД щодо АГП I проводилися до стандартизації вимірювання результатів. Обмежена кількість доказів призвела

до зниження рівня їх визначеності через неточність, що також було найпоширенішою причиною пониження рівня в ММА, присвяченому порівнянню окремих АГП.

Обмеження. Докази щодо бажаних і небажаних ефектів отримано переважно з РКД, у більшості яких надмірно представлені пацієнти з тяжким перебігом АР. Розмір вибірки та тривалість спостереження є недостатніми для виявлення серйозних, але рідкісних небажаних явищ (що особливо актуально для оцінювання АЛТР).

Більшість РКД не надають стратифікованих результатів за такими змінними, як наявність супутньої БА. Для АГП низка ключових досліджень оцінювала лише три носові симптоми без урахування закладеності носа – такі дослідження не були включені до систематичних оглядів, оскільки закладеність носа є найважливішим симптомом для пацієнтів і для забезпечення узгодженості в межах настанов ARIA 2024-2025.

Сильні сторони. Настанови розроблені з використанням підходу GRADE та фреймворків EtD, охоплюють глобальний контекст із практичними рекомендаціями для країн з низьким і середнім рівнями доходу, ґрунтуються на комплексній доказовій базі з кількох джерел – систематичних оглядів РКД, даних mHealth та опитування експертів, а також включають низку систематичних оглядів і метааналізів, щоб надати оновлені дані щодо бажаних і небажаних наслідків утручань.

Література

Vieira R.J., Sousa-Pinto B., Bousquet J., et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI guidelines 2024-2025 revision: part II – guidelines on oral and ocular treatments. *Allergy*. 2026; 0: 1-24. doi: 10.1111/all.70305.



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»

АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ У ОСІБ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ: РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР ТЕРАПІЇ В КОНТЕКСТІ НАСТАНОВ ARIA-EAASI 2024-2025

Алергічні захворювання в дітей і дорослих рідко обмежуються одним органом-мішенню. Наявна концепція «атопічного/алергічного маршу» відображає послідовний або паралельний розвиток atopічного дерматиту, харчової алергії, бронхіальної астми (БА) й алергічного риніту (АР). Глобальна поширеність АР становить 10-30% (≈400 млн осіб), симптоми з'являються до 20 років у 80% випадків. Близько 80% дітей з БА також мають АР [1]. Поєднання шкірної та респіраторної алергії реєструється в 50-65% пацієнтів, а неконтрольований АР середнього й тяжкого ступенів є незалежним чинником погіршення контролю астми [2]. Алергічний кон'юнктивіт (АК) часто лишається недооціненим компонентом «атопічного/алергічного маршу». За даними швейцарського дослідження (n=509), ринокон'юнктивіт як поєднана форма алергопатології виявляється у 87,3% пацієнтів. Близько 44% дітей і 20% дорослих з БА мають симптоми АК [3]. Попри значну поширеність близько третини пацієнтів з АК залишаються недодіагностованими та недолікованими. Очні симптоми суттєво знижують якість життя: погіршення зору (47,8%), скорочення щоденної активності (38,8%), зниження продуктивності (25,8%), порушення сну (16,3%) [4].

ПРОБЛЕМА «СТЕРОЇДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ» В ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ АЛЕРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Пацієнт з коморбідною алергопатологією, в тому числі дитина з «атопічним маршем», отримує одночасно топічні кортикостероїди при atopічному дерматиті й інгаляційні кортикостероїди при БА. Коли до схеми додається інтраназальний кортикостероїд (ІнКС) при АР, питання системної безпеки фармакотерапії стає ще більш клінічно принциповим. Саме в таких ситуаціях біодоступність ІнКС набуває суттєвого практичного значення. Слід підкреслити: саме мометазону фуруат має системну біодоступність <0,1%, яка є найнижчою серед інших ІнКС, що широко застосовуються (для флутиказону пропіонату вона становить <1%, а для флутиказону фуруату – <0,5%). При цьому мометазону фуруат зберігає дуже високу афінність до глюкокортикоїдного рецептора. Він призначається 1 раз на добу та має високий профіль безпеки, тому в багатьох країнах світу він дозволений дітям від 2-3 років.

Завдяки поєднанню максимальної місцевої ефективності та мінімального системного впливу мометазону фуруат є особливо обґрунтованим вибором саме в коморбідних пацієнтів із множинним «стероїдним навантаженням». Це узгоджується з настановами ARIA-EAASI 2024-2025 (частина 1), які рекомендують ІнКС як основу терапії АР і наголошують, що вибір конкретного препарату має враховувати профіль безпеки, доступність та індивідуальні особливості пацієнта.

ARIA-EAASI 2024-2025: ІЄРАРХІЯ ТА МІСЦЕ ЗАСОБІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ АК

Оновлені настанови ARIA-EAASI 2024-2025 (частина 2) формують чітку ієрархію: ІнКС мають перевагу над пероральними антигістамінними препаратами (АГП), а АГП – над антагоністами лейкотрієнових рецепторів. Є відповідні рекомендації й для лікування АК. АГП розглядаються як пріоритет, оскільки забезпечують одночасно контроль назальних і очних симптомів. Очні форми АГП (оАГП) рекомендовані в ситуаціях, що потребують швидкого локального полегшення очних симптомів. При порівнянні оАГП зі стабілізаторами мембран тучних клітин (кромонами) настанови рекомендують віддавати перевагу оАГП. Рекомендації також підкреслюють, що вибір конкретного препарату має враховувати вподобання пацієнта, доступність і вартість лікарських засобів.

ОЛОПАТАДИН: ОБґРУНТОВАНИЙ ВИБІР У РАЗІ РИНОКОН'ЮНКТИВІТУ

Серед оАГП олопатадин вирізняється подвійним механізмом дії, оскільки забезпечує селективну блокаду H_1 -рецепторів і стабілізацію мембран тучних клітин. Терапевтичний ефект після його застосування настає вже через 5 хвилин, а через 5 годин достовірно знижуються рівні еозинофілів, нейтрофілів і лімфоцитів у кон'юнктиві.

Потрапляння олопатадину через носослізний канал дає змогу позитивно впливати й на назальні симптоми. Для дітей від 3 років дозування олопатадину ідентичне такому в дорослих осіб – двічі на добу без корекції дози. Мінімальний ризик седації та міжлікарських взаємодій є особливо цінним для дитини, що вже отримує комплексну базисну терапію, особливо пов'язану з використанням топічних кортикостероїдів.

ВИСНОВОК

АК часто є невід'ємним, але системно недооціненим компонентом алергічної патології, особливо в дитячому віці. Раціональна терапія пацієнтів з ринокон'юнктивітом має включати обидва компоненти: ІнКС (мометазон) для контролю носової запальної відповіді з мінімальним системним впливом та оАГП (олопатадин) для швидкого контролю очних симптомів. Такий підхід узгоджується з рекомендаціями ARIA-EAASI 2024-2025 і принципами персоналізованої терапії пацієнтів дитячого та дорослого віку.

Література

1. Tenero L., Vaia R., Ferrante G., et al. *Diagnosis and management of allergic rhinitis in asthmatic children. Journal of Asthma and Allergy. 2023; 16: 45-57.*
2. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J. Allergy Clin. Immunol. 2017 Oct; 140 (4): 950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602936.*
3. Dupuis P., Prokopich C.L., Hynes A., Kim H. *A contemporary look at allergic conjunctivitis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2020 Jan 21; 16: 5. doi: 10.1186/s13223-020-0403-9. PMID: 31993069; PMCID: PMC6975089.*
4. Klossek J.M., Annesi-Maesano I., Pribil C., Didier A. *The burden associated with ocular symptoms in allergic rhinitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158 (4): 411-417. doi: 10.1159/000334286. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22487783.*



ТОПІЧНИЙ АНТИГІСТАМІННИЙ ПРЕПАРАТ

олопатадину гідрохлорид

ІНТРАНАЗАЛЬНИЙ КОРТИКОСТЕРОЇД

мометазону фураат



ОБҐРУНТОВАНИЙ КОНТРОЛЬ НАД СИМПТОМАМИ АЛЕРГІЧНОГО РИНОКОН'ЮНКТИВИТУ¹⁻⁵

До **90%** пацієнтів з **АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ** можуть мати симптоми **АЛЕРГІЧНОГО КОН'ЮНКТИВИТУ**^{1,2} (свербіж і почервоніння очей, слъзотеча, набряклість повік)



- Усуває назальні прояви алергічного риніту
- Нейтралізує гістамініндуковані очні симптоми (свербіж, слъзотечу, почервоніння...)
- Має протизапальну активність як у ранній, так і у пізній стадії алергічної реакції
- Впливає на назальні гістамініндуковані симптоми, потрапляючи до нососльозного каналу

1. Iordache A. et al. Rom J. Ophthalmol. 2022; 66(1): 8-12 (doi: 10.22236/rjo.2022.3). **2.** Williams D.C. et al. World Allergy Organ J. 2013; 6(1): 4 (doi: 10.1186/1939-4551-6-4). **3.** Bernstein JA et al. JAMA. 2024; 331(10): 866-877 (doi: 10.1001/jama.2024.0530). **4.** Spangler D.L. et al. Clin Ther. 2003; 25(8): 2245-67 (doi: 10.1016/s0149-2918(03)80217-5). **5.** Chin J. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151AB106 (doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.338).

Акімба (Akimba). Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. **Діюча речовина:** олопатадин; 1 мл розчину містить олопатадину 1 мг (у вигляді гідрохлориду). Лікарська форма. Краплі очні, розчин. Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування в офтальмології. Протинабрякові та антиалергічні засоби. Код АТХ S01G X09. **Показання.** Для лікування сезонних алергічних кон'юнктивітів. **Проти-показання.** Підвищена чутливість до олопатадину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Тільки для офтальмологічного застосування. У кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) слід закапувати по 1 краплі лікарського засобу 2 рази на добу (з інтервалом у 8 годин). У разі необхідності лікування може тривати до 4 місяців. **Упаковка.** По 5 мл у флаконі-крапельниці, по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАЛКАНФАРМА-РАЗГРАД АД. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Бул. Априлско востанє 68, Разград 7200, Болгарія. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушнз АГ. Місцезнаходження заявника. Отенбахгассе 26, Цюрих CH-8001, Швейцарія.

Флікс (Flix). Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. **Склад, діюча речовина:** мометазону фураат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фураату оногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фураату. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Показання.** Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 3 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і тяжкого перебігу рекомендується розпочати за 4 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі літнього віку) і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у пацієнтів віком від 18 років. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Орхан Газі Махаллеші, Тунч Джаддесі №3, Есенюрт, Стамбул, Туреччина. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушнз АГ. Місцезнаходження заявника Отенбахгассе 26, Цюрих CH – 8001, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся: 08132, Україна, м. Вишневе, Чорновола 43, тел. +38 044 593 33 55, моб. 050 355 74 48. DMUA.AKFLX.26.04.01.

ДОСТУПНІСТЬ І ВАРТІСТЬ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У СВІТІ: ОПИТУВАННЯ ЕКСПЕРТІВ ARIA

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Для лікування алергічного риніту (АР) застосовують кілька класів лікарських засобів, зокрема інтраназальні кортикостероїди (ІнКС), інтраназальні антигістамінні препарати (ІНАГП), фіксовані комбінації (ІНАГП + ІнКС) і пероральні АГП.

Ці класи відрізняються не лише за ефективністю та профілем безпеки, а й за іншими характеристиками, зокрема прихильністю пацієнтів до лікування, доступністю лікарських засобів і вартістю. Усі ці аспекти мають бути враховані при розробленні рекомендацій щодо лікування АР.

Зокрема, концепція «від доказів до рішень» (Evidence-to-Decision, EtD) передбачає оцінювання 12 критеріїв, потрібних для обґрунтування рекомендацій настанови, три з яких стосуються ресурсних витрат (вартості) й економічної ефективності.

Значення інформації про вартість лікування для прийняття рішень не слід недооцінювати: менш доступні за ціною препарати можуть бути недоступними для частини пацієнтів, що має суттєві наслідки з погляду рівності доступу до медичної допомоги. Доступність лікування також впливає на прихильність до терапії. Крім того, дані про вартість потрібні для визначення економічної ефективності препаратів. Водночас отримати таку інформацію непросто через значну варіабельність вартості й доступності ліків у різних країнах, а також через те, що ціни змінюються із часом. Наприклад, вихід на ринок генеричних препаратів створює цінову конкуренцію та призводить до істотного зниження вартості ліків. Однак цей процес відбувається по-різному залежно від препарату та країни, що підкреслює важливість збору даних про вартість окремо для кожної країни. Приватні компанії нерідко мають відповідні дані, проте їх географічне охоплення зазвичай обмежене.

Географічні відмінності у вартості препаратів можуть також зумовлювати розбіжності в тому, які саме засоби є найдешевшими або які класи препаратів є найдоступнішими в різних країнах. Отже, для обґрунтованого прийняття рішень дані про вартість препаратів для лікування АР мають бути актуальними та географічно репрезентативними. На жаль, таких усебічних і оновлених даних бракує, оскільки більшість опублікованих досліджень датуються більш ніж десятирічною давністю й обмежені окремими країнами.

Під час оновлення настанов ARIA-EAACI 2024-2025 років було проведено опитування серед

місцевих експертів з метою отримання оцінок вартості препаратів для лікування АР у різних країнах світу.

МЕТОДИ

■ Дизайн дослідження

Було проведено одномоментне (поперечне) дослідження для оцінювання доступності та вартості різних фармакологічних методів лікування АР у різних країнах у 2024 році. Зокрема, опитування було надіслано експертам групи ARIA з проханням надати інформацію про доступність і мінімальну вартість кількох окремих препаратів для лікування АР (різних класів) у їхніх країнах. Вибір експертів ARIA здійснювався за принципом практичності: важливо було переконатися, що вони правильно розуміють мету та завдання дослідження. Передбачалося, що ці фахівці мають розгалужені професійні мережі, що дасть їм змогу отримати дані, які не обов'язково є у відкритому доступі. Експертів ARIA заохочували передавати опитування колегам із країн, де дані були відсутні.

■ Учасники

Для участі в дослідженні потрібно було бути членом групи ARIA чи медичним працівником, рекомендованим експертами ARIA. Група ARIA є неурядовою організацією, метою якої є просвіта та впровадження доказово обґрунтованого ведення АР і бронхіальної астми в усьому світі.

■ Збір даних

Було розроблено дизайн опитування, в якому членів ARIA запитували про доступність (за рецептом

або без нього) та мінімальну вартість низки препаратів, що широко застосовуються для лікування АР (табл.). Зокрема, збиралися дані про доступність і вартість ІнкС, ІнаГП, комбінованих препаратів (ІнаГП + ІнкС) й АГП, а також інших назальних, пероральних та очних засобів для лікування АР.

Щодо вартості: учасників просили вказати найнижчу поточну ціну кожного препарату в їхній країні з розрахунку на одного пацієнта на місяць за умови повного дотримання призначеного режиму лікування. Учасників попросили вказати вартість у місцевій валюті. Для кожного препарату також уточнювалася наявність генеричних форм.

Опитування було розіслано всім експертам ARIA електронною поштою в липні 2024 року з повторним нагадуванням протягом трьох наступних місяців. Додатково інформація про опитування поширювалася під час вебінарів групи ARIA та на заходах, присвячених представленню наукових результатів діяльності групи.

ТАБЛИЦЯ. Препарати для лікування АР, вартість яких оцінювалася в дослідженні

Клас препарату	Лікарські засоби
ІнкС	Беклометазону дипропіонат Будесонід Циклесонід Дексаметазон Флунізолід Флутиказону фураат Флутиказону пропіонат Мометазону фураат Тріамцинолону ацетонід
ІнаГП	Азеластин 0,10% Азеластин 0,15% Левакабастин Олопатадин
Фіксовані комбінації ІнкС + ІнаГП	Азеластин + флутиказон Олопатадин + мометазон
Пероральні АГП	Біластин Цетиризин Дезлоратадин Ебастин Фексофенадин Левосетиризин Лоратадин Рупатадин

■ Аналіз даних

Категоріальні змінні описувалися за допомогою абсолютних і відносних частот, а безперервні змінні – із зазначенням діапазонів значень.

Оцінки вартості, надані в місцевих валютах, конвертувалися в долари США 2024 року з поправкою на паритет купівельної спроможності (ПКС). Це дало змогу порівнювати дані з різних країн з урахуванням відмінностей у купівельній спроможності.

У випадках, коли по одній країні надходили більш ніж одна відповідь з різними значеннями вартості одного й того самого препарату, розраховувалося середнє значення, якщо розбіжність

не перевищувала 5 дол. США за ПКС. Якщо розбіжність була більшою, для вирішення суперечності залучався третій фахівець, який аналізував відповідні джерела даних.

Для порівняння вартості між різними класами препаратів у кожній країні враховувався найдешевший засіб відповідного класу (наприклад, якщо лоратадин був найдешевшим АГП у певній країні, ми припускали, що витрати на лікування АГП у цій країні відповідають витратам на лоратадин). Результати представлено з розрахунку на один місяць лікування за умови повного дотримання режиму терапії, тобто щоденного застосування препарату протягом усього місяця.

РЕЗУЛЬТАТИ

Було отримано 67 дійсних відповідей, що відповідає рівню відгуку 20%. Експерти представляли 51 країну, відповіді вдалося отримати від 60% країн, які мають представників у групі ARIA (N=85). Найбільша кількість представлених країн припадала на Європу (N=23), далі йшли Азія (N=16), Америка (N=9), Африка (N=2) й Океанія (N=1). З африканських країн, що мають експертів ARIA, відповіді надійшли з 18,2% держав. Для Європи, Азії й Америки цей показник коливався від 63,9 до 69,2%.

При порівнянні класів лікарських засобів АГП виявилися найдешевшим класом у більшості країн (36 країн), далі йшли ІнкС (12 країн) та ІнаГП (4 країни). Комбіновані препарати (ІнаГП + ІнкС) не були визначені як найдешевший клас жодного разу.

■ Інтраназальні кортикостероїди

ІнкС були доступні в 51 країні. Серед них найширшу доступність мали флутиказону пропіонат і мометазону фураат (48 країн). Менш поширеними виявилися дексаметазон (9 країн) і флунізолід (8 країн).

Найнижчу вартість ІнкС (за умови повного дотримання режиму лікування) зафіксовано в Ізраїлі – 0,28 дол. США за ПКС на місяць на одного пацієнта. Найвищу вартість відзначено в Аргентині – 57,67 дол. США за ПКС.

Беклометазон (N=18) і мометазону фураат (N=17) найчастіше визначалися як найдешевші препарати, за ними йшли флутиказону пропіонат (N=7) і будесонід (N=6). Циклесонід і тріамцинолон не були визначені як найдешевші засоби жодного разу.

■ Інтраназальні антигістамінні препарати

ІнаГП були доступні в 35 країнах (68,6%), причому найпоширенішим був азеластин 0,10% (30 країн). Усі інші ІнаГП були доступні менш ніж у половині країн.

Найнижча місячна вартість ІНАГП зафіксована в Бангладеш (1,5 дол. США за ПКС), найвища – в Колумбії (71,37 дол. США за ПКС).

Азеластин 0,10% визначався як найдешевший препарат у найбільшій кількості країн (N=21).

■ **Комбіновані препарати ІНАГП + ІНКС**

Комбінації ІНАГП + ІНКС були доступні в 45 країнах (88,2%). Серед комбінованих препаратів найширшу доступність мав азеластин + флутиказон (43 країни), який виявився найдешевшою комбінацією в 33 країнах.

Найнижчу вартість ІНАГП + ІНКС зафіксовано в Бангладеш (2,7 дол. США за ПКС на місяць на одного пацієнта), найвищу – в Аргентині (100,75 дол. США за ПКС).

■ **Пероральні антигістамінні препарати**

АГП були доступні в 51 країні. Найпоширенішими серед них були цетиризин і лоратадин (51 країна). Найменш поширеним виявився ебастин (27 країн).

Найнижчу вартість АГП (за умови повного дотримання режиму лікування) зафіксовано в Гонконгу – 0,39 дол. США за ПКС на місяць на одного пацієнта. Найвищу вартість відзначено в Аргентині – 61,94 дол. США за ПКС.

Цетиризин найчастіше визначався як найдешевший препарат (N=18), за ним ішли дезлоратадин (N=10) і лоратадин (N=10). Біластин не був визначений як найдешевший засіб жодного разу.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні за результатами опитування експертів ARIA було встановлено, що ІНКС й АГП є найпоширенішими класами препаратів – принаймні один засіб кожного із цих класів був доступний у всіх країнах, які оцінювалися. У більшості країн АГП виявилися найдешевшими препаратами, тоді як ІНАГП + ІНКС найчастіше були найдорожчими. Проте це не означає, що ІНКС та ІНАГП + ІНКС не є економічно ефективними: нещодавній систематичний огляд показав, що ІНКС і комбінації ІНАГП + ІНКС перевершують АГП за ефективністю й, цілком можливо, суспільство може бути готове платити за додаткові переваги інтраназальних препаратів, що робить їх економічно виправданими. У дослідженні передбачалося повне дотримання режиму лікування, що на практиці трапляється вкрай рідко. Пацієнти часто можуть адекватно контролювати свої симптоми, навіть якщо не дотримуються щоденного лікування повністю. Це зумовлює суттєву варіабельність реальних витрат пацієнтів на препарати для лікування АР. Хоча ця варіабельність залежить від тяжкості хвороби, слід також зважати,

що здатність досягати адекватного контролю симптомів при застосуванні препарату за потреби може різнитися й від ліків, які застосовуються.

Загалом найнижчу вартість препаратів з поправкою на ПКС було зафіксовано в Азії, тоді як найвищу – в Південній Америці. Хоча ці значення частково відображають відмінності в купівельній спроможності країн, аналогічна тенденція спостерігалася і при вираженні вартості в доларах США без поправки на ПКС. Для ІНКС найнижчу вартість відзначено в Ізраїлі (0,3 дол. США), Бангладеш (1,3 дол. США) й Індії (2,5 дол. США), найвищу – в Аргентині (26,5 дол. США) й Уругваї (30,7 дол. США). Для АГП найнижчу вартість зафіксовано в Бангладеш (0,1 дол. США) й Індії (0,2 дол. США), найвищу – в Аргентині (28,4 дол. США) й Уругваї (35,7 дол. США). Прикметно, що навіть у межах одного регіону нерідко спостерігалася значна варіабельність витрат на препарати. Важливо також зазначити, що між країнами існують суттєві відмінності щодо відшкодування чи покриття вартості ліків: у деяких країнах усі або частина пацієнтів мають доступ до препаратів за зниженою ціною. Крім того, в окремих країнах спостерігаються регіональні відмінності. Зокрема, в Італії ІНКС відшкодовуються лише в деяких регіонах, що пояснює відмінності в структурі продажів цих препаратів.

Для призначення оптимального препарату кожному пацієнту важливо враховувати не лише ефективність і безпеку, а й інші аспекти – прихильність і доступність за ціною. Оскільки АР є хронічним захворюванням, пацієнти можуть нести витрати на ліки впродовж тривалого періоду життя. Як показують дослідження інших хронічних захворювань, вартість препаратів впливає на дотримання режиму лікування. Серед підходів, що дають змогу знизити витрати на препарати при АР, можна виділити:

- призначення найдешевших засобів у межах кожного класу без втрати ефективності;
- призначення генеричних препаратів за їх наявності;
- застосування стратегії лікування «за потреби» там, де це доцільно.

Настанови ARIA-EAACI 2024-2025 років підтримуватимуть ці підходи, надаючи доказову базу й рекомендації щодо окремих препаратів у межах одного класу та стратегій лікування «за потреби» порівняно з довготривалою терапією. Також у цих настановах наведено інформацію про препарати, внесені до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Обидва найдоступніші класи (АГП та ІНКС) представлені в цьому переліку: цетиризин, фексофенадин, лоратадин (як АГП) і будесонід (ІНКС).

Це дослідження має певні обмеження. По-перше, дані надавалися експертами кожної країни самостійно, і в декількох країнах не було можливості верифікувати достовірність інформації за офіційними джерелами. Крім того, рівень відповідей виявився низьким – лише п'ята частина експертів ARIA відповіла на опитування. Проте ці експерти представляли 60% країн із членами ARIA. Слід зазначити, що географічний розподіл країн, представники яких узяли участь в опитуванні, був нерівномірним: деякі регіони, зокрема Африка, були представлені недостатньо – лише дві відповіді з африканських країн (і лише одна – з країн Африки на південь від Сахари) з одинадцяти, що мають експертів ARIA.

В окремих африканських країнах фармацевти зазвичай закупають лише ті препарати, які призначаються або запитуються пацієнтами. За відсутності попиту (через низьку обізнаність про переваги лікування або низьку платоспроможність) фармацевти не закупають ці ліки, що призводить до проблем з доступністю та відсутності цінової конкуренції. Ще одним обмеженням є те, що для препаратів, які відпускаються за рецептом, не збиралася інформація про частку витрат, яка покривається страховкою, та частку, що сплачується пацієнтом самостійно. Нарешті, дослідження було спрямоване лише на аналіз вартості препаратів і не надає даних про їхню економічну ефективність. Проте зібрані дані можуть бути використані в майбутніх дослідженнях економічної ефективності.

Дослідження має й важливі сильні сторони. По-перше, відповіді надійшли з усіх населених континентів, що дало змогу отримати глобальну картину витрат на препарати у світі. Також, хоча дослідження ґрунтується на даних, наданих медичними працівниками, для забезпечення більшої точності опитувалися місцеві експерти ARIA. Нарешті, незважаючи на те що дані збиралися в місцевих валютах, результати представлено в доларах США за ПКС; це дає змогу порівнювати показники з урахуванням відмінностей у купівельній спроможності різних країн.

Із практичного погляду це дослідження безпосередньо враховувалося при розробленні настанов ARIA-EAACI 2024-2025 років. Зокрема, оскільки ці настанови засновані на методології GRADE, формування рекомендацій передбачає збір доказів за 12 критеріями концепції «від доказів до рішень», два

з яких стосуються витрат («необхідних ресурсів») та економічної ефективності втручань. Обґрунтування цього підходу пов'язане з практичними наслідками: наприклад, висока вартість може бути перешкодою для належного застосування препарату – якщо пацієнт не може дозволити собі лікування, прихильність до терапії може бути недостатньою, що відобразиться на неадекватному контролі симптомів. Результати цього дослідження можуть допомогти медичним працівникам обирати найефективніший препарат (наприклад, при виборі між різними ІнкС або АГП) з урахуванням доступних і прийнятних за ціною варіантів для пацієнта в конкретній країні. Крім того, результати дослідження підтверджують необхідність індивідуального підходу до впровадження рекомендацій у країнах з низьким і середнім рівнями доходу. Варто зазначити, що клінічні настанови ARIA-EAACI 2024-2025 років стосуються виключно фармакологічного лікування АР, оскільки питання алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) при АР розглядаються в окремих настановах EAACI. Вартість АСІТ є складною темою через відмінності у відшкодуванні різних форм терапії як у межах однієї країни, так і між різними країнами (при цьому незабаром очікуються зміни в політиці відшкодування). З огляду на це, опитування охоплювало лише вартість і доступність фармакологічних методів лікування АР і не включало питань щодо АСІТ. Зважаючи на важливість АСІТ у лікуванні АР і важливість майбутніх досліджень економічної ефективності, що порівнюють АСІТ з фармакотерапією, майбутні опитування можуть відтворити методологію цього дослідження для оцінювання вартості та відшкодування АСІТ у різних країнах і надати інформацію для рекомендацій EAACI щодо АСІТ.

ВИСНОВОК

Ми провели опитування експертів ARIA щодо вартості та доступності фармакологічних методів лікування АР у світі. Встановлено, що АГП є найдоступнішим і в більшості країн найдешевшим класом препаратів. Серед інтраназальних засобів ІнкС зазвичай дешевші за ІнаГП або комбінації ІнаГП + ІнкС. У межах кожного класу найдешевший препарат варіювався залежно від країни. Результати цього дослідження були враховані при розробленні настанов ARIA-EAACI 2024-2025 років.

Література

Urbano M.C., Vieira R.J., Xiang Y.-K., et al. Availability and costs of allergic rhinitis treatments across the world: a survey of ARIA experts. *Allergy*. 2026 Apr 18. doi: 10.1111/all.70340.



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»

Варіабельність доступності та вартості препаратів для лікування АР між країнами, яку демонструє дослідження, підкреслює актуальність отримання локальних даних: без них коректне порівняння й адаптація міжнародних рекомендацій до національного контексту залишаються ускладненими.

На українському фармацевтичному ринку зареєстровано препарати з більшості класів, розглянутих у дослідженні. Інкс представлені у формі як оригінальних препаратів, так і генеричних форм, що безпосередньо впливає на діапазон цін і розширює можливості вибору лікарських засобів. Серед АГП представлено всі аналізовані у звіті робочої групи лікарські засоби, з ІнаГП – азеластин. З комбінованих інтраназальних препаратів (ІнаГП + Інкс) доступні поєднання азеластин-флутиказон та олопатадин-мометазон.

Слід зазначити, що комбінація олопатадин-мометазон є відносно новою на ринку порівняно з комбінацією азеластин-флутиказон, що, ймовірно, пояснює її тимчасово меншу поширеність. Проте доказова база для обох цих комбінацій є досить міцною. Олопатадин є селективним антагоністом H_1 -рецепторів гістаміну з мультимодальними протиалергічними властивостями. Він стабілізує тучні клітини й ефективно пригнічує індуковане алергеном вивільнення гістаміну та медіаторів запалення. Мометазону фууроат зв'язується з глюкокортикоїдними рецепторами в клітинах слизової оболонки носа, пригнічує вироблення запальних медіаторів і рекрутування запальних клітин (еозинофілів, нейтрофілів, тучних клітин) до слизової оболонки носа. Крім того, мометазон належить до Інкс з найнижчим рівнем системної біодоступності, тобто є найбезпечнішим.

Комбінація забезпечує як швидке полегшення симптомів (завдяки дії олопатадину), так і тривалий протизапальний контроль (завдяки мометазону), впливаючи на ранню та пізню фази алергічної реакції.

У клінічних дослідженнях (Nampel і співавт., 2019) комбінація олопатадин-мометазон продемонструвала швидкий початок дії вже через 15 хвилин після застосування (зі збереженням ефекту протягом усього курсу лікування), а також статистично значуще покращення як назальних, так і очних симптомів порівняно з монотерапією кожним з компонентів окремо.

Вартість препаратів в Україні орієнтовно відповідає європейському діапазону, однак точне порівняння потребує окремого аналізу з поправкою на ПКС. Можна припустити, що в Україні, як і в більшості досліджених країн, АГП залишатимуться найдоступнішим за ціною класом, тоді як комбіновані препарати (ІнаГП + Інкс) – найдорожчим, а Інкс займатимуть проміжну позицію. При цьому не слід забувати про ефективність лікування пацієнтів з АР, яка доведена є вищою при застосуванні комбінованих засобів, особливо для осіб із середньотяжким і тяжким перебігом хвороби.

Зазначений у матеріалі щодо ARIA-EAACI 2024-2025 зв'язок між вартістю лікування та прихильністю до терапії є особливо актуальним для хронічних захворювань – і АР не є винятком. В українських реаліях це питання також стоїть гостро: більшість пацієнтів купують препарати за власний кошт, оскільки, попри наявність окремих страхових програм, системного відшкодування вартості засобів для лікування АР наразі не передбачено, а реальне охоплення ними потребує уточнення.

З огляду на настанови ARIA-EAACI 2024-2025 пріоритет у фармакотерапії АР надається топічним формам, насамперед Інкс як класу з найвищою доведеною ефективністю. При цьому вища вартість Інкс і комбінованих препаратів (ІнаГП + Інкс) порівняно з АГП не применшує їхньої клінічної цінності: настанови прямо підкреслюють, що ефективність є основним критерієм, а індивідуальний підхід до вибору препарату з доступності є цілком обґрунтованим.

У пацієнтів з вираженою симптоматикою, значними очними проявами або за потреби швидкого настання ефекту доцільним буде застосування фіксованих комбінацій ІнаГП + Інкс: антигістамінний компонент забезпечує швидший початок дії порівняно з кортикостероїдом, для котрого характерний вираженіший терапевтичний вплив на всі симптоми АР, що дає змогу досягти адекватного контролю симптомів у ранній період лікування та його підтримання надалі, а також підвищує загальну прихильність пацієнтів до призначеної терапії.

ПОМИЛУВАТИСЬ
КВІТАМИ?

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

ПОБІГАТИ
З СОБАКОЮ?

ПРОГУЛЯНКА
У ПАРКУ?



ВІДЧУЙ АРОМАТ ЖИТТЯ

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

Склад: 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуurato моногідрату еквівалентно мометазону фуurato 25 мкг; **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. 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 нелікованої 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 носа, не повинні застосовувати препарат Ріалтріс до повного одужання. **Спосіб застосування та доза.** Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на добу. **Побічні реакції.** Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтріс 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 нетайного 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 Ріалтріс: 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. **Ресстраційне посвідчення:** UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1594 від 20.10.2025 **Термін дії ресстраційного 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**

«ЛІКАР – ЛАБОРАТОРІЯ – ПАЦІЄНТ»: ЯК ІННОВАЦІЙНІ ЛАБОРАТОРНІ ПРОЄКТИ ПІДВИЩУЮТЬ РІВЕНЬ АЛЕРГОЛОГІЇ В УКРАЇНІ

Алергічні хвороби сьогодні є однією з ключових медико-соціальних проблем. За даними міжнародних епідеміологічних спостережень, поширеність алергічної патології продовжує зростати, а бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит і харчова алергія суттєво впливають на якість життя пацієнтів і становлять економічний тягар для системи охорони здоров'я. У цих умовах клінічна ефективність алерголога дедалі більше залежить не лише від клінічного досвіду, а й від якості лабораторної підтримки.

Сучасна лабораторія більше не є лише місцем виконання аналізів. Вона стає повноцінним учасником клінічного маршруту пацієнта, допомагаючи лікарю приймати точні рішення, а пацієнту – краще розуміти власну хворобу. Саме тому модель співпраці «лікар – лабораторія – пацієнт» можна вважати одним з найперспективніших напрямів розвитку алергології в Україні.

ВІД ТЕСТУ ДО КЛІНІЧНОГО РІШЕННЯ: НОВА РОЛЬ ЛАБОРАТОРІЇ

Тривалий час лабораторна алергодіагностика асоціювалася виключно з визначенням специфічного імуноглобуліну E (sIgE). Проте в сучасній практиці сам собою результат аналізу має обмежену цінність без контексту клінічної історії, правильного вибору тесту та коректної інтерпретації.

Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI) наголошує: діагностика алергії має починатися з докладного алергологічного анамнезу, а лабораторні дослідження мають підтверджувати чи уточнювати клінічну гіпотезу, а не замінювати її. У рекомендаціях щодо харчової алергії першою лінією залишаються анамнез, шкірні прик-тести та/або визначення sIgE до підозрюваних алергенів.

Саме тому лабораторні проєкти, які допомагають лікарю не просто отримати цифру, а правильно її використати, мають особливу цінність.

ПРОЄКТ «ФАКТИ ПРО АЛЕРГЕНИ» В ЛАБОРАТОРІЇ ДІЛА – СУЧАСНИЙ ІНСТРУМЕНТ ЗМЕНШЕННЯ ТРИВОЖНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО ВІЗИТУ ДО ЛІКАРЯ

Одна із частих проблем у практиці алерголога: пацієнт отримує позитивний результат аналізу та до консультації починає самостійно інтерпретувати його, шукаючи інформацію в інтернеті, на форумах або в соціальних мережах. Це призводить до гіпердіагностики, необґрунтованих елімінаційних дієт, тривоги та втрати довіри до медицини.

Тому перспективним є формат, коли разом з лабораторним результатом пацієнт отримує коротку структуровану інформацію про виявлений алерген: джерела експозиції, типові клінічні прояви, роль перехресної реактивності, базові принципи уникнення контакту до повторного візиту до лікаря.

Такий підхід дає змогу:

- зменшити емоційне навантаження після отримання результату;
- підготувати пацієнта до змістовної консультації;
- підвищити прихильність до подальшого дообстеження;
- зменшити кількість хаотичних звернень у месенджерах і соцмережах.

Разом з позитивним результатом будь-якого тесту на sIgE методом ImmunoCAP пацієнт отримує



докладний звіт про алерген, що дає лікарю змогу на повторній консультації сконцентруватися на призначенні лікування, не витрачаючи час на розповідь про алерген.

ПРОЄКТ RATIO В ЛАБОРАТОРІЇ ДІЛА – ІНСТРУМЕНТ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ РІВНІВ IgE В НЕЗРОЗУМІЛИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ВИПАДКАХ

Одним з найцікавіших сучасних напрямів є аналіз співвідношень (ratio analysis), описаний у міжнародному консенсусі INTEGRA (Pascal M. et al., 2021). Автори запропонували інтегрувати показники загального IgE, sIgE до екстракту та sIgE до компонентів алергену для точнішої клінічної інтерпретації результатів.

Практичне значення ratio-підходу:

1. Краще трактування низьких значень sIgE

Пацієнт може мати низький рівень sIgE, однак за низького загального IgE це значення може бути клінічно значущим.

2. Виявлення первинного сенсibilізатора

Особливо важливо при множинній позитивності до пилоквих або харчових алергенів.

3. Відбір кандидатів на алергенспецифічну імунотерапію

Вищий відносний внесок сенсibilізації до певного алергену може підтверджувати його клінічну роль.

4. Персоналізація подальшої діагностики

Лікар може обґрунтовано вирішити, чи потрібні компонентна діагностика, тест активації базофілів (ТАБ) або зміна терапевтичної стратегії.

Особливо важливо, що лабораторія ДІЛА вже автоматизує підрахунок співвідношення Ratio 1 (рівень sIgE до екстракту алергену до рівня загального IgE) при замовленні загального IgE (ImmunoCAP) разом з будь-яким тестом на sIgE до екстракту (одиночні екстракти чи пакети алергенів). Це переводить концепцію з наукової статті в реальну клінічну практику.

ПРОЄКТ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЦЕЛІАКІЇ В ЛАБОРАТОРІЇ ДІЛА: ДОДАТКОВА КЛІНІЧНА ЦІННІСТЬ АНТИТІЛ ДО ТКАНИННОЇ ТРАНСГЛУТАМІНАЗИ

Ще одним прикладом сучасного лабораторного підходу є використання рівня IgA до тканинної трансглютамінази (anti-tTG IgA) не лише як маркера

наявності целіакії, а і як інструмента оцінювання ймовірності хвороби залежно від кратності перевищення верхньої межі норми. Відомо, що зі зростанням рівня anti-tTG IgA підвищується позитивна прогностична цінність тесту, а високі титри антитіл корелюють з більшою вірогідністю характерних гістологічних змін слизової оболонки тонкої кишки. Саме на цьому принципі ґрунтуються сучасні рекомендації ESPGHAN, які в окремих педіатричних випадках допускають установалення діагнозу без біопсії.

Імплементация такого алгоритму в лабораторії ДІЛА дає лікарю змогу отримувати не лише числовий результат, а і його клінічне значення: визначити ймовірність розвитку целіакії та доцільність швидкого направлення до гастроентеролога.

ВПРОВАДЖЕННЯ ДОКАЗОВОГО АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ, РЕКОМЕНДОВАНОГО ЕААСІ, В ЛАБОРАТОРІЇ «СІНЕВО»

Надмірне панельне тестування при харчовій алергії залишається поширеною проблемою. Пацієнти нерідко отримують десятки позитивних результатів без клінічної симптоматики, що призводить до необґрунтованих обмежень раціону.

Рекомендації ЕААСІ 2023 року чітко наголошують:

- невивірковий панельний тестування слід уникати;
- тести мають призначатися з огляду на анамнез;
- компонентна діагностика є другою лінією;
- провокаційний тест залишається референтним методом у складних випадках.

Тому лабораторія «Сінево» впровадила найширший перелік одиничних екстрактів і молекулярних компонентів харчових алергенів в Україні, що є важливим кроком до сучасної медицини. Лікар отримує можливість працювати адресно: тестувати саме ті алергени, які підозрюються клінічно, а не все одразу.

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ТАБ ЯК МАРКЕРА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ

ТАБ сьогодні розглядають як один з найперспективніших методів *in vitro* в діагностиці медикаментозної гіперчутливості. На відміну від визначення sIgE, ТАБ оцінює функціональну відповідь базофілів після контакту з лікарським засобом *ex vivo* шляхом визначення маркерів активації (CD63/CD203c)

методом проточної цитометрії. Це особливо важливо в разі анафілаксії, реакцій на кілька одночасно введених препаратів, сумнівних або негативних результатів шкірних тестів, а також тоді, коли провокаційна проба пов'язана з високим ризиком. За даними сучасних оглядів, ТАБ має клінічну цінність за підозри на реакції до β-лактамних антибіотиків, міорелаксантів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), рентгенконтрастних речовин і деяких хіміотерапевтичних препаратів.

Важливо, що цей метод уже доступний в Україні. «Сінево» виконує тест активації базофілів (CD203⁺) для діагностики реакцій на антибіотики, місцеві анестетики, аналгетики, НПЗП, контрастні речовини й інші ін'єкційні лікарські засоби. У практиці алерголога ТАБ може займати проміжне місце між анамнезом і шкірними тестами, з одного боку, та провокаційними пробамі – з другого, даючи змогу підвищити точність діагнозу та зменшити кількість необґрунтованих висновків про алергію на ліки.

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ДОДАТКОВОГО ЗНАЧЕННЯ БАЗАЛЬНОЇ ТРИПТАЗИ ЯК БІОМАРКЕРА РИЗИКУ ТЯЖКИХ РЕАКЦІЙ

Визначення базального рівня триптази традиційно використовувалося для оцінювання

мастоцитарних захворювань або після анафілаксії. Однак останніми роками цей маркер розглядається ширше – як індикатор ризику тяжких системних реакцій, зокрема при харчовій алергії та реакціях на отрути перетинчастокрилих.

Практична цінність полягає в тому, що триптаза може допомагати:

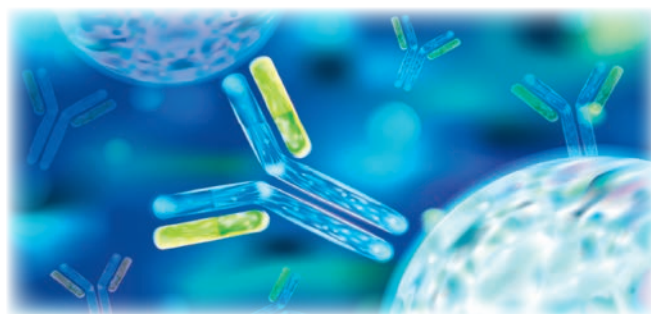
- стратифікувати ризик пацієнта;
- визначати потребу в автоін'єкторі адреналіну;
- аргументувати агресивнішу профілактичну тактику;
- обґрунтовувати направлення до спеціалізованого центру.

ВИСНОВКИ

Майбутнє алергології належить не масовому тестуванню, а розумній діагностиці, де лабораторія працює як клінічний партнер лікаря.

Інноваційні проекти 2025 року демонструють, що навіть в українських реаліях можливо впроваджувати підходи світового рівня: ratio analysis, доказову діагностику харчової алергії, ТАБ, використання триптази як прогностичного маркера, пацієнтоорієнтований супровід результатів.

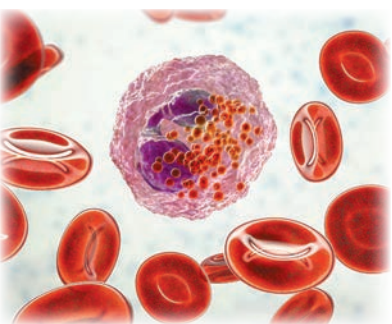
Саме така модель співпраці «лікар – лабораторія – пацієнт» створює шлях до точного діагнозу, персоналізованого лікування та реального контролю алергічних захворювань.



ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИМ СИНДРОМОМ*

Частина 2

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук



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.

ОРГАНСПЕЦИФІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

■ Дихальна система

Еозинофільна інфільтрація може вражати як верхні, так і нижні дихальні шляхи, поширюючись на альвеолярні простори й інтерстицій легень. Частими хронічними проявами ураження дихальних шляхів є хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСЗНП) й астма; для них притаманна локальна еозинофільна інфільтрація. Поєднання вказаних змін з еозинофілією крові можна розглядати як ГЕС.

Інші можливі легеневі прояви ГЕС охоплюють хронічну еозинофільну пневмонію, що характеризується накопиченням еозинофілів в альвеолах та інтерстиції легень. Еозинофільна інфільтрація великих ділянок легень погіршує газообмін, зумовлюючи гіпоксемію та задишку. Рентгенографія та КТ грудної клітки дають змогу ідентифікувати альвеолярну еозинофілію як двобічні інфільтрати в легенях. У пацієнтів із хронічною еозинофільною пневмонією підвищений рівень еозинофілів можна виявити в бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР).

Іншим поясненням задишки може бути еозинофільний плевральний випіт унаслідок накопичення еозинофілів у плевральній порожнині. Значні випоти можуть порушувати газообмін через

екстрапаренхіматозне стиснення легень. Що стосується етіології, то еозинофільні плевральні випоти можуть бути ідіопатичними або спричиненими паразитарними інфекціями, реакціями на ліки та злоякісними пухлинами.

Діагностика ураження дихальних шляхів є складною та потребує комплексного оцінювання клінічних проявів, візуалізаційних і лабораторних даних. Вирішальне значення мають абсолютна кількість еозинофілів у периферичній крові та відсоток еозинофілів у БАЛР. Функціональні тести (спірометрія, DLCO) є важливими для діагностики обструктивних захворювань. Основними методами візуалізації за підозри на еозинофільні хвороби легень є рентгенографія та КТ легень.

Ключові висновки

- Респіраторні прояви є поширеними в пацієнтів з ГЕС.
- Еозинофільна інфільтрація може вражати верхні та нижні дихальні шляхи, а також альвеолярні простори й інтерстицій легень.
- Для діагностики ураження дихальних шляхів унаслідок ГЕС корисними інструментами є КТ, дослідження БАЛР і визначення функції зовнішнього дихання.

■ Шкіра та слизові оболонки

Шкірні або слизові прояви виникають у понад 50% пацієнтів з ГЕС. Ураження шкіри частіше трапляється при лімфоцитарному варіанті ГЕС і може бути його єдиною клінічною ознакою.

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

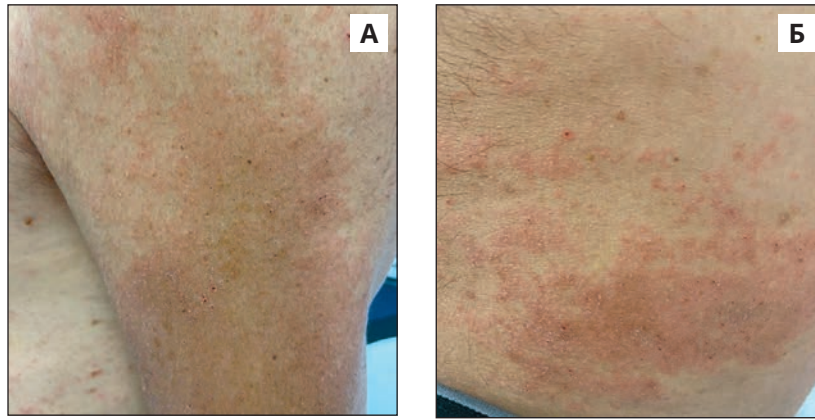


Рис. 1. Шкірні прояви гіпереозинофільного синдрому

Примітки. Чітко окреслені макулопапули, екзематозні ураження й ескоріаційні висипання, локалізовані на верхніх кінцівках (А), тулубі та шкірі живота (Б).

Дерматологічні прояви ГЕС (рис. 1) зазвичай гетерогенні й охоплюють дифузний або локалізований свербіж, кропив'янку, екзематозні та/або сверблячі папулонодулярні ураження, подібні до atopічного дерматиту, та вузликовий свербіж (*prurigo nodularis*).

Рідкісними дерматологічними проявами ГЕС є рецидивний ангіоневротичний набряк обличчя; пурпура, яка пальпується, внаслідок некротично-виразкових васкулітоподібних уражень; бляшки з виразкуванням; еритродермія; кільцеподібна центрифугальна еритема; сітчасте ліведо (*livedo reticularis*). Є повідомлення про некротичні ураження ротової порожнини, зокрема при неопластичних ГЕС. Вони дуже болючі (можливий помилковий діагноз синдрому Бехчета) та важко піддаються лікуванню, але здебільшого відповідають на лікування імаїнібом.

Гістопатологія шкірних уражень у разі ГЕС неспецифічна. Уртикарні ураження демонструють варіабельний характер клітинної інфільтрації (лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли) з периваскулярним розподілом, як у разі звичайної кропив'янки. Папули або бляшки демонструють спонгіоз і дермальні інфільтрати, що містять принаймні кілька інтактних еозинофілів. У біопсійних зразках ретиформної пурпури та некротичних уражень шкіри спостерігався тромбоз дермальних кровеносних судин. Біоптати виразок слизових оболонок демонстрували значне відкладання еозинофільних гранулярних білків за відсутності морфологічно ідентифікованих інтактних еозинофілів.

Отже, діагностика шкірних проявів ГЕС є складною через їхню варіабельність і схожість з іншими дерматологічними хворобами. Наявність периферичної та тканинної еозинофілії розширює диференційний діагноз, починаючи від алергії та реакцій на ліки до проліферативних гематологічних розладів, васкулітів, інфекцій та інших захворювань.

Ключові висновки

- Шкіра є органом, який найчастіше уражається при ГЕС.
- Дерматологічні прояви є найпоширенішими клінічними ознаками ГЕС.
- Через варіабельність шкірних проявів можливий помилковий діагноз.

■ Травний тракт

Ураження травного тракту може бути єдиним проявом ГЕС або супроводжуватися дисфункцією інших органів. Асоційоване з ГЕС ізольоване ураження травного тракту може передувати багатосистемній формі ГЕС. Для уникнення затримок у діагностиці нещодавно було запропоновано нозологічну одиницю «ГЕС з ураженням єдиного органа», яка визначається еозинофільною інфільтрацією окремої тканини/органа без ГЕ в крові. Лікують таких пацієнтів так само, як пацієнтів з ГЕС. Як за багатосистемних варіантів, так і за ГЕС з ураженням єдиного органа слід виключити інші можливі причини ураження травного тракту з виключенням реактивних станів (паразитози, хронічні запальні хвороби кишківника, алергії, реакції на ліки), паранеопластичних процесів і системного мастоцитозу.

Клінічно визначають дві основні категорії: еозинофільний езофагіт (ЕоЕ) та неезофагітні еозинофільні хвороби травного тракту – еозинофільні гастрит, ентерит і коліт, які трапляються в різних комбінаціях. Слід зазначити, що ЕоЕ зрідка асоціюється з ГЕ крові та рідше є частиною ГЕС, аніж інші еозинофільні хвороби травного тракту.

У разі ЕоЕ порушується регуляція імунної відповіді внаслідок складної взаємодії між генетичними та зовнішніми чинниками. З підвищеним ризиком ЕоЕ пов'язані гени TSLP, кальпаїн-14 (CAPN14), Крюппель-подібний фактор-13 (KLF13) та EMSY. Серед зовнішніх чинників мають значення дієта, годування сумішами, використання антибіотиків або інгібіторів протонної помпи в дитинстві, кесарів

розтин, холодний клімат і забруднювачі в приміщенні. За даними ретроспективного когортного дослідження, в 6% пацієнтів з ЕоЕ виявляються аутоімунні хвороби, найчастіше псоріаз, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит і тиреоїдит Хашимото; крім того, такі пацієнти демонструють гіршу відповідь на місцеве лікування стероїдами. У пацієнтів з ЕоЕ виявлено підвищені рівні сироваткових антитіл проти молекул адгезії епітеліальних клітин, як-от трансмембранний десмоглеїн-3 (DSG3) та колаген XVII (NC16A), котрі запропоновано як біомаркери ЕоЕ.

Характерними симптомами ЕоЕ є блювання, дисфагія та застрягання їжі. Натомість симптоми ураження дистальних відділів травного тракту залежні від відцентрової еозинофільної інфільтрації зі слизової оболонки: біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея, порушення всмоктування з подальшим виникненням гіпоальбумінемії, анемії та втрати маси тіла. Інфільтрація м'язового шару може асоціюватися з непрохідністю й інвагінацією кишківника; інфільтрація серозного шару – з перитонітом, асцитом і перфорацією. Вкрай рідкісними проявами є гепатит, склерозивний холангіт і панкреатит.

Допомогти в діагностиці можуть типові ендоскопічні знахідки: еритематозна слизова оболонка стравоходу з виразкуванням і вертикальними лінійними борознами та стриктурами; псевдополіпи в дистальніших відділах травного тракту. Пацієнтам з багатосистемним ГЕС слід обов'язково виконувати не тільки ЕФГДС, а й колоноскопію, навіть за відсутності відповідних симптомів. Через нерівномірний розподіл еозинофільних інфільтратів для гістологічного дослідження слід узяти щонайменше 6 зразків для біопсії з нормальної й аномальної слизової оболонки.

Щоб запобігти поширеному ураженню травного тракту та зменшити ризик пошкодження органів-мішеней і тромбоемболічних ускладнень, слід негайно призначити лікування кортикостероїдами (препарати I лінії) для зменшення еозинофілії.

■ *Серце та судини*

Ураження серцево-судинної системи асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю. Патогенез пошкодження складний, характеризується трьома фазами: гострим некрозом тканин, тромбозом і фіброзом. Частими клінічними проявами є серцева недостатність, внутрішньосерцевий тромбоз, інфаркт міокарда, аритмії та перикардіальний випіт. Під час звернення понад 60% пацієнтів повідомляють про задишку як єдиний симптом, але початкові стадії уражень серця зазвичай безсимптомні. Отже, ретельне обстеження показане навіть за відсутності клінічних проявів.

Насамперед потрібно записати електрокардіограму (ЕКГ). Проте часто ЕКГ виявляє варіант норми або неспецифічні зміни: неспецифічні аномалії сегмента S-T або зубців T, дилатацію лівого передсердя, гіпертрофію шлуночків, блокаду однієї з ніжок пучка Гіса, відхилення осі вліво, шлуночкові екстрасистולי, слабкий приріст зубців R, атріовентрикулярну блокаду I ступеня.

ЕхоКГ – неінвазивне обстеження, корисне для оцінювання кінетики шлуночків, функції клапанів, ділянок фіброзу, гіпертрофії шлуночків і тромбів. Проводиться двовимірною трансторакальною ЕхоКГ, за потреби – черезстравохідною ЕхоКГ або дослідження з контрастом для оцінювання морфології шлуночків і кількісного оцінювання гіпертрофії лівого шлуночка. На початкових стадіях ЕхоКГ може не виявити жодних патологічних змін. Якщо клінічні характеристики вказують на ГЕС або виявлено значні лабораторні зміни, слід виконати МРТ серця, оскільки чутливість і специфічність цього методу у виявленні інтрамуральних тромбів вищі. Крім того, МРТ з гадолінієм дає змогу диференціювати запалення та фіброз і встановити ступінь фіброзу.

Біопсія міокарда залишається золотим стандартом для оцінювання еозинофільного ураження серця. Підвищені рівні серцевого тропоніну T, що свідчать про дегенерацію міоцитів, а також NT-proBNP, слугують прогностичним маркером і зазвичай виявляються від початку хвороби, навіть

Ключові висновки

- Після виключення всіх альтернативних причин, навіть за відсутності ГЕ в периферичній крові, ознаки еозинофільної інфільтрації травного тракту слід розглядати як різновид ГЕС, обмеженого єдиним органом, що може перейти в багатосистемну форму ГЕС. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження.
- Незважаючи на неоптимальну чутливість, ендоскопічні дослідження верхніх і нижніх відділів травного тракту можуть допомогти в установленні діагнозу. Для гістологічного підтвердження слід узяти щонайменше 6 зразків для біопсії з нормальної й аномальної слизової оболонки.
- Через ризик значного ураження травного тракту та тромбоемболічних ускладнень слід забезпечити негайне лікування, спрямоване на зменшення еозинофілії, з використанням кортикостероїдів і біологічних препаратів.
- Ремісія зазвичай визначається поєднанням ендоскопічного обстеження зі зниженням кількості еозинофілів у тканинах травного тракту та покращенням симптомів.
- Вирішальне значення для виявлення уражень вісцеральних органів черевної порожнини при еозинофільному ураженні травного тракту мають КТ та МРТ. Діагностика часто складна та ґрунтується на симптомах, результатах візуалізації, гістологічному підтвердженні тканинної еозинофілії та кореляції з периферичною еозинофілією. Візуалізація має вирішальне значення для виявлення характерних органоспецифічних знахідок, хоча результати візуалізації неспецифічні.

за нормальних даних ЕхоКГ. Важливо, що підвищення рівня креатинкінази відсутнє.

Що стосується ураження периферичних судин, то описано випадки тромбозу глибоких вен і артеріальних тромбозів. Зрідка можливі артеріальні та венозні аневризми, причому останні потенційно фатальні. Також повідомлялося про васкулітну пурпуру, папули та бляшки, феномен Рейно й акральні виразки з виникненням гангрени.

Ключові висновки

- Ураження серцево-судинної системи має складний патогенез, що характеризується гострим некрозом тканин, тромбозом і фіброзом.
- Ураження серця є поширеним явищем і спричиняє значну захворюваність і смертність.
- Усім пацієнтам з ГЕС обов'язково проводять ЕКГ й ЕхоКГ.

■ Нервова система

ГЕС асоціюється з ЦНС з гострим вогнищевим неврологічним дефіцитом. Основними типами уражень є інсульт або енцефалопатія; інші можливі стани охоплюють головний біль, демієлінізацію, неврит зорового нерва, офтальмоплегію, атаксію, судоми, синдроми ураження спинного мозку та васкуліт ЦНС. Аналіз 77 випадків виявив, що найпоширенішими типами ураження ЦНС були цереброваскулярні хвороби (63,6%) та змінений психічний стан (40,3%). Еозинофільна інфільтрація паренхіми мозку виявляється зрідка, що вказує на переважання емболічного механізму клінічних проявів ураження ЦНС, хоча їхній патогенез недостатньо вивчений. Іншими можливими механізмами, ймовірно, є гіперкоагуляція внаслідок ГЕ, кардіогенна тромбоемболія, спричинена ендоміокардіальним фіброзом, а також локальні тромбози внаслідок ендотеліальної дисфункції церебральних судин, спричиненої еозинофілами.

Інсульт, пов'язаний з ГЕС, має певні особливості, що відрізняють його від інсультів іншого походження. Зокрема, це ураження кількох ділянок, особливо в прикордонних зонах. Отже, корисним діагностичним інструментом є багатофокусна МРТ головного мозку, яка може визначити розподіл церебральної ішемії в прикордонній зоні й інших ділянках кори. Інсульт, пов'язаний з ГЕС, переважає в чоловіків; у 73% випадків інсульт має симптоми.

Іншим проявом ГЕС є периферична нейропатія, котра часто виникає при інших еозинофільних захворюваннях, зокрема еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом. У пацієнтів з ГЕС частіше спостерігається полінейропатія, тоді як у пацієнтів з еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом домінує мультиплексний мононеврит або васкуліт периферичних нервів.

Стратегії лікування неврологічних проявів ГЕС охоплюють стероїди, циклофосфамід, антикоагулянти, антиагреганти та меполізумаб.

Ключові висновки

- ГЕС асоціюється з кількома неврологічними проявами, зумовленими ураженням центральної або периферичної нервової системи.
- Найпоширенішими є цереброваскулярні хвороби та полінейропатія.
- Патогенетичні механізми охоплюють гіперкоагуляцію внаслідок ГЕ; кардіогенну тромбоемболію, спричинену ендоміокардіальним фіброзом; локальні тромбози внаслідок ендотеліальної дисфункції церебральних судин, зумовленої еозинофілами.

ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ

Сучасні підходи до лікування ГЕС ілюструє рисунок 2. На рисунку 3 підсумовано рекомендації SIAAIC щодо лікування ГЕС залежно від стадії та клінічної картини.

■ Традиційні засоби

Для пацієнтів з ГЕС₁ препаратами I лінії є кортикостероїди. Рекомендована доза преднізону для дорослих коливається від 40 мг/день до 1 мг/кг/день перорально; в тяжких випадках слід використовувати 1 г метилпреднізолону на день. У дітей з ГЕС₁ можна використовувати метилпреднізолон у дозі 2 мг/кг/день. Лікування кортикостероїдами забезпечує швидке зниження кількості еозинофілів у більшості пацієнтів. Проте зниження дози кортикостероїдів має бути поступовим і тривалим (медіанна підтримувальна доза – 10 мг/день). Неопластичні ГЕС гірше відповідають на кортикостероїди, ніж ГЕС₁, еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом і ГЕС з ураженням єдиного органа.

Відсутність зниження еозинофілів крові під впливом кортикостероїдів указує на потребу інтенсифікації лікування шляхом додавання другого препарату. У разі рефрактерності як терапію I лінії запропоновано гідроксисечовину (± кортикостероїди). Гідроксисечовина ефективно контролює кількість лейкоцитів та еозинофілів, але доказів її впливу на природний перебіг ГЕС немає. Варіантом терапії II лінії для пацієнтів, які не реагують на кортикостероїди та гідроксисечовину або не переносять їх, є інтерферон-α, здатний сприяти гематологічній або цитогенетичній ремісії та зворотному ураженню органів. У пацієнтів з агресивними варіантами хвороби були спроби аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку / периферичної крові з різними результатами. Лейкаферез може сприяти тимчасовому зниженню високої кількості лейкоцитів та еозинофілів, але є неефективним у довгостроковій перспективі. Антитромбоцитарні й антикоагулянтні засоби

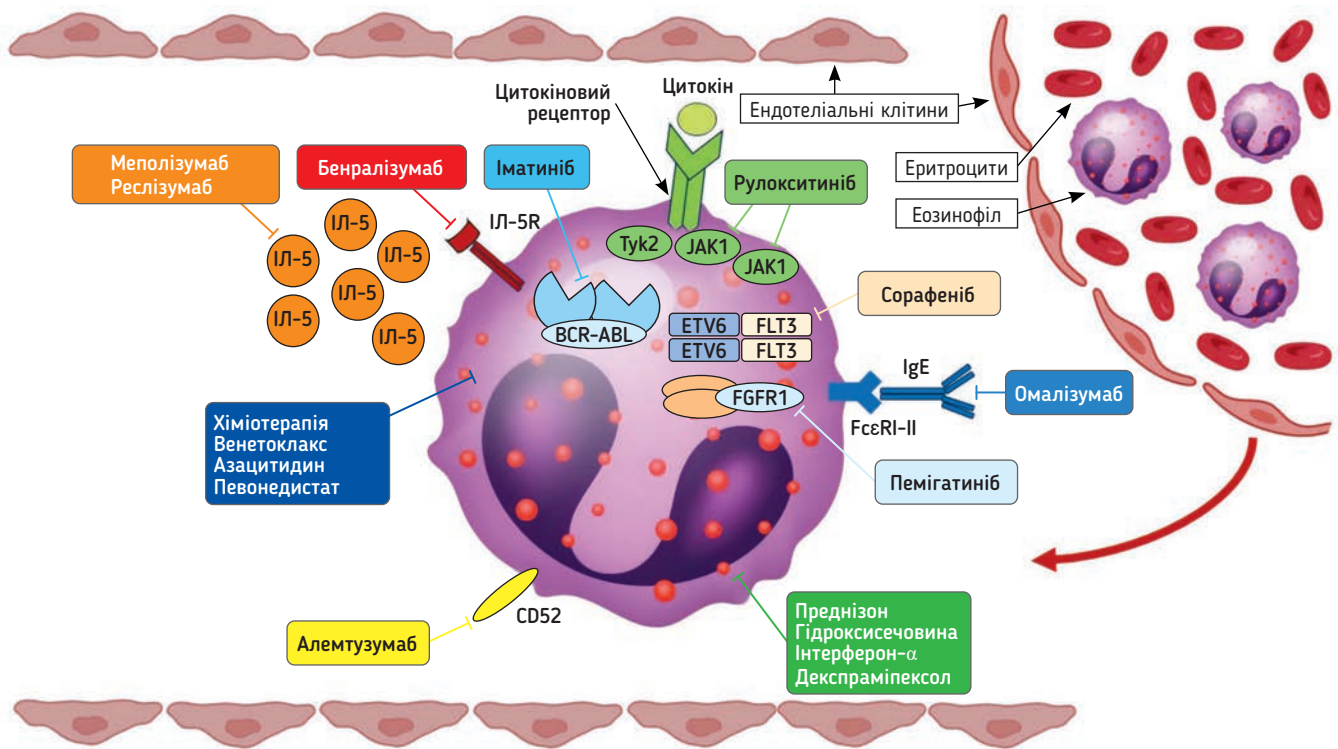


Рис. 2. Засоби для лікування ГЕС: традиційні, нові та препарати на стадії розроблення

Примітки. ETV6 – транскрипційний фактор-6 варіанта ETS; FGFR1 – рецептор-1 фактора росту фібробластів; FLT3 – Fms-пов'язаний рецептор тирозинкінази-3; IL-5R – рецептор інтерлейкіну-5; IgE – імуноглобулін E; JAK2 – Янус-кіназа-2.

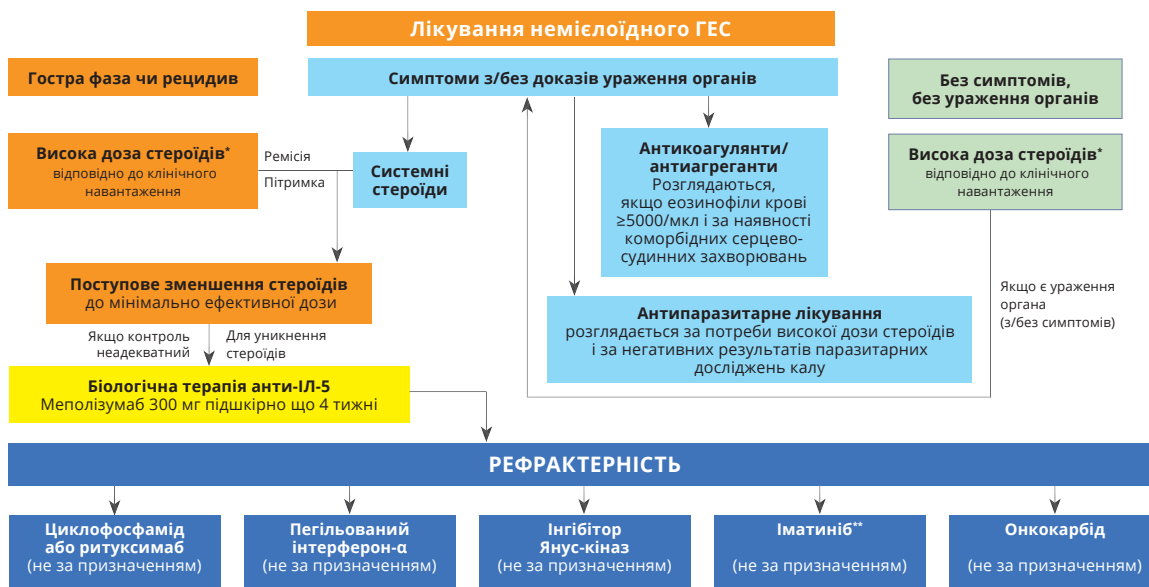


Рис. 3. Рекомендації SIAAIC щодо терапевтичного підходу до лікування ГЕС залежно від стадії хвороби та клінічної картини

Примітки. * Навіть якщо диференційний діагноз у межах підтипів ГЕС не підтверджено в разі важкого, загрозливого для життя еозинофільного ураження дихальної, серцево-судинної або нервової системи, початкове лікування ґрунтується на терапії преднізоном у дозі 1 мг/кг/день, якій передує внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном 5-15 мг/кг/день (максимум – 1000 мг) протягом 3 днів. ** Особливо в пацієнтів з еозинофільною неоплазією з перебудовою рецептора A/B фактора росту тромбоцитів.

можуть бути корисними для запобігання тромбоемболії; проте стандартизований підхід, що регулює їх використання як первинної профілактики в пацієнтів з ГЕС, поки що відсутній. Інші імуносупресивні засоби (циклоспорин, азатиоприн, метотрексат)

можуть використовуватися в пацієнтів з ГЕС для контролю хвороби та за потреби уникнення стероїдів.

Використання емпіричних протипаразитарних засобів (флубендазол, альбендазол) усе ще є

предметом дискусій. Прихильники цього підходу підкреслюють варіабельну чутливість серологічних методів і тестів для виявлення паразитів у калі, а також сприятливий профіль безпеки та низьку вартість цих препаратів, що часто дає можливість уникнути досліджень II лінії. Крім того, щоб запобігти тяжкій реакції, спричиненій *Strongyloides stercoralis*, у пацієнтів з ГЕС, які отримують кортикостероїди, варто призначити протигельмінтний засіб івермектин у дозі 200 мкг/кг у 1-й день пацієнтам з потенційним контактом із цим гельмінтом в анамнезі; в разі діагностичного підтвердження стронгілоїдозу додатково призначають другу дозу на 2-й або 15-й день.

Ефективним методом лікування пацієнтів з ГЕС, спричиненим еозинофільною неоплазмою з перебудовою PDGFRA/B, є іматиніб. Пацієнти з GE та клональним маркером *FIP1L1-PDGFR* належать до категорії «мієлоїдні/лімфоїдні неоплазми з еозинофілією та злиттям генів тирозинкінази» й зазвичай демонструють чудову відповідь на іматиніб. Більшість пацієнтів досягають молекулярної ремісії при дозі 100 мг/день; підтримувальна доза може коливатися від 100 до 400 мг/день. Для пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними неоплазмами з еозинофілією та злиттям генів тирозинкінази з еозинофілією й перебудовою *PDGFRB* рекомендована доза іматинібу становить 400 мг/день для індукції ремісії та 100 мг/день для підтримання. Профіль безпеки іматинібу при еозинофільних захворюваннях зазвичай указує на добру переносимість, хоча описано кілька випадків кардіогенного шоку.

Інгібітор FGFR1 пемігатиніб нещодавно був схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1. Інгібітор JAK1/JAK2 руксолітиніб наразі досліджується при ГЕС і первинних еозинофільних захворюваннях (NCT03801434, NCT00044304; www.clinicaltrials.gov).

Багатонадійні результати продемонстрували додаткові методи терапії інгібіторами тирозинкінази, спрямованими на JAK2 та FLT3. Нарешті, експериментальний протипухлинний препарат дасатиніб, розроблений для блокування функції BCR-ABL, нещодавно оцінювався при кількох мієлопроліферативних захворюваннях, включно з ГЕС (NCT00255346).

Загалом з уведенням інгібіторів тирозинкінази значно покращився природний перебіг ГЕС, пов'язаного з MLN-TK та перебудовами *PDGFRA* чи *PDGFRB*. Проте новоутворення зі злиттям *FGFR1*, *JAK2* та *FLT3* й *ETV6::ABL1* демонструють варіабельну чутливість до інгібіторів тирозинкінази. У більшості таких випадків єдиним доступним методом

лікування є алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Ключові висновки

- Кортикостероїди (преднізолон 1 мг/кг) є терапією I лінії для пацієнтів з ГЕС.
- Іматиніб вважається методом лікування новоутворень з перебудовою PDGFRA/B й еозинофілією. Цільові методи лікування пацієнтів з іншими молекулярними перебудовами наразі досліджуються.
- Додаткові стратегії лікування охоплюють гідроксисечовину, інтерферон- α , антитромбоцитарні й антикоагулянтні засоби, а також алогенну трансплантацію стовбурових клітин кісткового мозку / периферичної крові.

■ Біологічні препарати

Первинною кінцевою точкою лікування ГЕС є клінічна ремісія. У разі тяжкого ураження органів подальшою метою є досягнення гематологічної ремісії (АКЕ $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) для уникнення рецидиву. Хоча в більшості пацієнтів з ГЕС спостерігається високий початковий рівень відповіді на кортикостероїди, є багато випадків виникнення рефрактерності з часом або побічних ефектів від тривалого застосування кортикостероїдів.

Ключову роль у диференціації, активації та виживанні еозинофілів відіграє ІЛ-5. Тому моноклональні антитіла, спрямовані на цей цитокін, використовуються для лікування ГЕС. Зокрема, меполізумаб блокує зв'язування ІЛ-5 з α -ланцюгом рецептора ІЛ-5, що експресується на еозинофілах; це єдине моноклональне антитіло, наразі схвалене FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) як додаткова терапія для дорослих пацієнтів з недостатньо контрольованим ГЕС без ідентифікованої негематологічної вторинної причини в дозі 300 мг / 4 тижні. Початкові клінічні випробування показали зниження кількості еозинофілів у крові, ефект збереження дії пероральних кортикостероїдів і покращення симптомів (свербіж, ураження шкіри, поліпоз носа, дисфагія) при застосуванні дози 750 мг внутрішньовенно. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази (NCT02836496) додатково продемонструвало безпеку й ефективність меполізумабу в дозі 300 мг підшкірно щотижня; спостерігалось зменшення частоти загострень (тобто погіршення симптомів або збільшення кількості еозинофілів у крові, що потребувало терапевтичної ескалації). Щодо використання меполізумабу залишається низка питань, зокрема прогнозування відповіді на лікування. У дослідженні NCT02836496 встановлено: ефективність препарату не пов'язана з початковою кількістю еозинофілів у крові та рівнем ІЛ-5, що не узгоджується з іншими даними, котрі вказували на кореляцію клінічної відповіді з рівнями ІЛ-5 на початку дослідження

в пацієнтів, які отримували меполізумаб у дозі 750 мг. Окрім того, нові дані, отримані в реальних умовах, підкреслюють можливість персоналізованої дози меполізумабу (300 мг / 4 тижні проти 100 мг / 4 тижні) відповідно до стадії хвороби (індукція ремісії проти підтримання ремісії) й індивідуальних характеристик пацієнта.

Реслізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, що зв'язується з циркулювальним ІЛ-5, запобігаючи його зв'язуванню з рецептором ІЛ-5. Дані про його використання в пацієнтів з ГЕС обмежені окремими клінічними випадками та невеликим дослідженням II фази, де описано його використання в 4 пацієнтів з ГЕС. У 2 пацієнтів спостерігалися швидке зниження кількості еозинофілів, зникнення шкірного висипу, виразок на слизових оболонках, ангіоневротичного набряку, втоми, міалгії й артралгії; в 1 пацієнта спостерігалось швидке зниження кількості еозинофілів, 1 пацієнт не відповів на лікування. Описано також випадки використання реслізумабу для лікування лімфоцитарного ГЕС.

Бенралізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, спрямоване на α -субодиницю ІЛ-5R. Він виснажує еозинофіли та їхні попередники шляхом антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та наразі схвалений як додаткова підтримувальна терапія для дорослих з тяжкою еозинофільною астмою. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази та в окремих клінічних випадках бенралізумаб продемонстрував ефективність у пацієнтів з ГЕС, резистентних до лікування та негативних на PDGFRA. Наразі триває дослідження III фази з бенралізумабом (NCT04191304).

Нарешті, триває рандомізоване, подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження (NCT05334368), яке вивчає ефективність і безпеку депемокімабу – моноклонального антитіла тривалої дії, антагоніста рецептора ІЛ-5, у дорослих з неконтрольованим ГЕС.

Ключові висновки

- Після початкової відповіді в пацієнтів з ГЕС може виникнути резистентність до кортикостероїдів або значні побічні ефекти.
- Меполізумаб 300 мг / 4 тижні – це перша біологічна терапія, схвалена для лікування ГЕС.
- Є повідомлення про використання інших біологічних препаратів, спрямованих на ІЛ-5 (реслізумаб, бенралізумаб і депемокімаб), або різних доз меполізумабу в пацієнтів з ГЕС.

ВЕДЕННЯ СПЕЦИФІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕС

Якщо діагностовано ГЕС, системна терапія на основі стероїдів є обов'язковою, щоби сприяти

ремісії та/або запобігти чи обмежити незворотне пошкодження органів у хронічній фазі, навіть у разі ураження єдиного органа. Для підтримання функцій певних органів або усунення порушень унаслідок їх пошкодження, може бути корисним поєднання стероїдів із цільовою терапією. Наприклад, у разі серцевої недостатності рекомендується використовувати традиційні стратегії: антигіпертензивні засоби, діуретики, β -блокатори або інші, відповідно до клінічного профілю.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО КОМПЛЕКСНОГО ТА МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ

Як й інші рідкісні хвороби, ГЕС часто пізно діагностують через обмежений досвід і погану обізнаність більшості лікарів. Окрім того, пацієнти з ГЕС зазвичай мають неспецифічні симптоми, що ще більше ускладнює своєчасну діагностику та лікування.

Отже, потрібно покращити знання про хворобу серед усіх клініцистів, які потенційно можуть виявити пацієнтів з ГЕС, від первинної ланки до спеціалізованої медичної допомоги. Доцільно запровадити систему на підставі червоних прапорців, адаптовану відповідно до досвіду лікарів.

По-друге, після формулювання клінічної підозри важливим є ефективне направлення для скорочення шляху пацієнтів. Створення міждисциплінарної групи, яка залучає різних спеціалістів, що спеціалізуються на ГЕС, може покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам з ГЕС.

Ключові висновки

- Виявлення пацієнтів з ГЕС потребує покращення загальних знань про хворобу серед усіх лікарів, які потенційно можуть виявити таких пацієнтів. Система, що ґрунтується на червоних прапорцях, може допомогти в розпізнаванні та направленні пацієнтів.
- Слід консолідувати спеціалізовані шляхи медичної допомоги, що об'єднують первинну ланку та спеціалізовані центри.
- Багатодисциплінарний підхід до випадків ГЕС є важливим у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

ГЕС охоплює гетерогенну та складну групу гіпереозинофільних розладів. Незважаючи на зростання наукового інтересу до цієї проблеми, патобіологія, фенотипування й персоналізоване лікування потребують подальшого вивчення. Крім того, ГЕС є «діагнозом виключення», а траєкторія хвороби та потенційна клінічна значущість певних варіантів дотепер невідомі. З практичного погляду найнагальнішими проблемами є скорочення діагностичної затримки та часу до початку відповідного

лікування. Нещодавно з'явилися варіанти цільової терапії ГЕС, що ще більше актуалізує потребу ранньої діагностики й оцінювання для визначення придатності пацієнта до відповідних варіантів терапії. Для ефективного вирішення наукових і практичних питань виправданий багатодисциплінарний підхід, який дає змогу подолати обмежений досвід ведення пацієнтів з рідкісними хворобами. Цей документ є першою дією, котру завершила SIAAIC у межах ширшого проєкту, спрямованого на створення

спільної національної мережі ГЕС для пацієнтів і лікарів. Пацієнти зможуть отримати інформацію про розташування спеціалізованих центрів лікування ГЕС. Користь для клініцистів полягатиме у створенні структурованої мережі, що сприятиме збору даних та їх обміну з науковою метою. Заява SIAAIC не містить систематичного огляду, а запропоновані рекомендації відображають експертний підхід, який може бути упередженим з погляду методології.

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.

БІОМАРКЕРИ НЕГАЙНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ЛІКІВ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Реакції гіперчутливості до ліків (РГЛ) є важливою медичною проблемою через збільшення поширеності (10-20% госпіталізованих і 25% амбулаторних пацієнтів), складність і тяжкість реакцій, значні фінансові витрати для пацієнтів і системи охорони здоров'я. Діагноз підтверджується лише в незначній частині пацієнтів з підозрою на алергію. Основними наслідками діагнозу РГЛ є припинення лікування та перехід до засобів другої лінії, що може виявитися менш ефективним, більш токсичним або дорожчим через збільшення витрат і негативний вплив на якість і тривалість життя.

Негайні РГЛ (НРГЛ) виникають упродовж 1-6 годин після введення препарату. Клінічні симптоми є наслідком медикаментозної активації ефektorних клітин – опасистих клітин (далі – мастоцитів) і базофілів або ж активації запальних шляхів з вивільненням медіаторів. Симптоми коливаються від легких-помірних (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) до загрозливих для життя (анафілаксія). Зазвичай НРГЛ спричиняють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, радіоконтрастні засоби, нервово-м'язові блокатори (НМБ) й анестетики.

За останні десятиліття з'явилися нові препарати для лікування онкологічних і аутоімунних захворювань, зокрема хімотерапевтичні засоби, моноклональні антитіла та біологічні препарати, котрі також можуть бути тригерами алергічних реакцій, посилюючи їх тяжкість. Це зумовлює потребу визначення точних біомаркерів для маркування пацієнтів, що вкрай важливо для подальшого лікування. Різноманітність лікарських засобів, які спричиняють НРГЛ, передбачає різну взаємодію з імунною системою, в якій головними ефektorними клітинами є мастоцити (рис.).

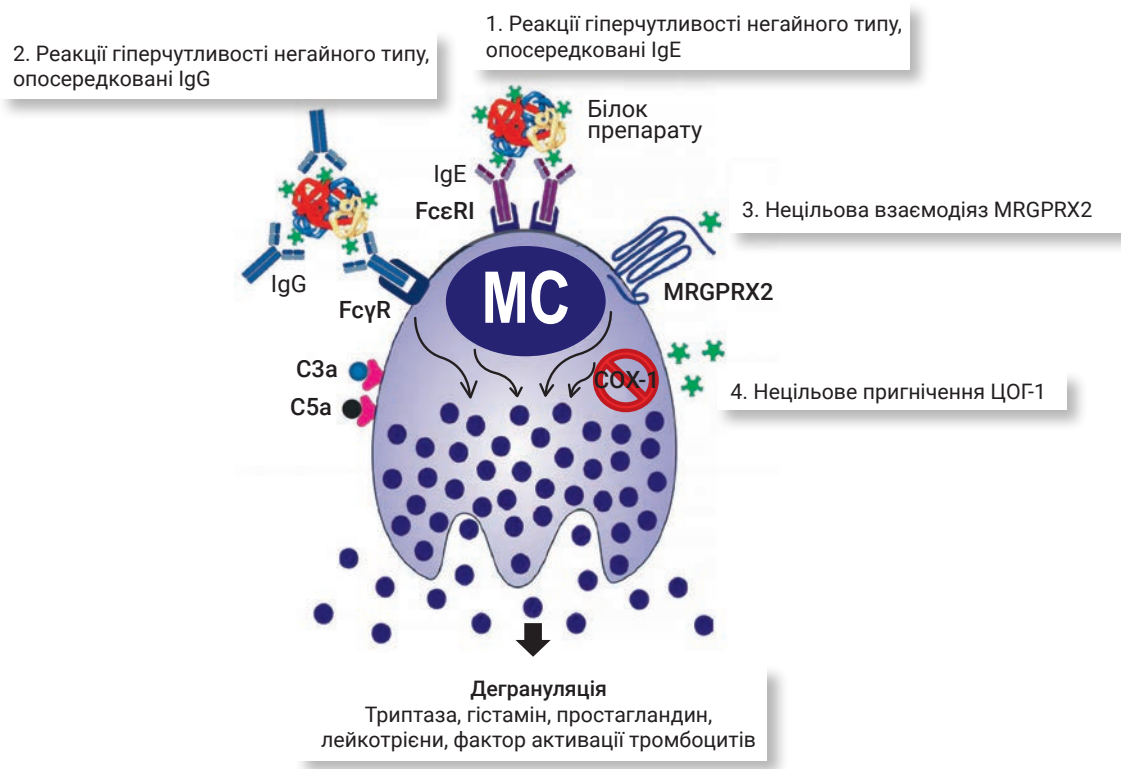


Рис. Мастоцити як основні ефektorні клітини в реакції гіперчутливості негайного типу

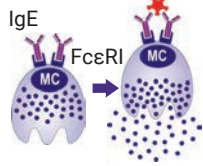
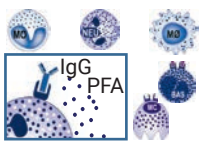


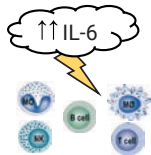

Примітки. 1 і 2 – імунні механізми, які потребують зв'язування препарату з молекулами-носіями з утворенням адуктів; 3 та 4 – неімунні механізми внаслідок прямої взаємодії препарату з рецепторами або ферментами.

Класично НРГЛ вважаються реакціями 1-го типу за класифікацією Хеллса та Кумбса, опосередковані IgE. Проте можливі інші механізми: імунні, не опосередковані IgE, а також неімунні внаслідок нецільової взаємодії з рецептором або ферментами ефекторних клітин. Отже, вкрай важливо ідентифікувати фенотип та ендотип на ранніх стадіях НРГЛ.

Характеристики фенотипу включають клінічні особливості та час між застосуванням препарату (вперше або повторно) й появою симптомів.

Ендотипи визначаються задіяними механізмами та молекулярними медіаторами, котрі виділяються з ефекторних клітин і використовуються як біомаркери. На сьогодні запропоновано такі ендотипові категорії: тип 1, опосередкований або не опосередкований IgE; вивільнення цитокінів; маст-споріднений, з'єднаний з G-білком рецептор X2 (MRGPRX2), пригнічення циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). Серед біомаркерів найбільш значущими для діагностики є триптаза, фактор активації тромбоцитів (ФАТ) й інтерлейкін-6 (ІЛ-6) (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Механізми негайних реакцій гіперчутливості до ліків

		Ефекторні клітини	Біомаркери фенотипу	Біомаркери ендотипу	Ефект дози
Реакції, опосередковані IgE		Мастоцити, базофіли		Триптаза, гістамін, метаболіти гістаміну, специфічний IgE, маркери активації базофілів, шкірні тести	<ul style="list-style-type: none"> • Із другої дози • Низька доза
Реакції, опосередковані IgG		Мастоцити, базофіли, нейтрофіли, макрофаги, моноцити		ФАТ, ацетилгідроксилаза ФАТ, анафілатоксин C3a, C5a	<ul style="list-style-type: none"> • Із другої дози • Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях
Реакції, опосередковані MRGPRX2		Мастоцити (кондиційні), базофіли		Триптаза, гістамін, поліморфізм MRGPRX2, шкірні тести	
Перехресна гіперчутливість з НПЗП		Мастоцити		Лейкотрієни C4, D4, E4; 9α, 11β-ПГ F2. Біомаркери РХЗН: ІЛ-5, інтерферон-γ, еозинофільний катіонний білок, ТФР-β ₁ , ДПП-10; сурфактантний протеїн D, фолікулін	<ul style="list-style-type: none"> • Із першої дози • Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях
Синдром вивільнення цитокінів		Моноцити, макрофаги, Т-, В- та NK-клітини	Лихоманка, озноб, біль, нудота, гіпотензія, зниження SaO ₂ . При змішаних реакціях за участю мастоцитів і базофілів почервоніння, кропив'янка, колапс	ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин-α (при змішаних реакціях: трипсин, гістамін)	Із першої дози
Ангіоневротичний набряк, індукований брадикініном		Пошкоджені тканини	Ангіоневротичний набряк	Сироватковий брадикінін, плазматична активність білка ДПП-4 й амінопептидази Р, сироватковий ендотеліальний селектин, ангіопоетин-2, 6-кето-ПГ F1α	Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях

Примітки. ФАТ – фактор активації тромбоцитів; MRGPRX2 – маст-споріднений, з'єднаний з G-білком рецептор X2; ПГ – простагландин; РХЗН – респіраторні хвороби, що загострюються під впливом НПЗП; ІЛ – інтерлейкін; ТФР-β₁ – трансформувальний фактор росту-β₁; ДПП – дипептидилпептидаза.

ТАБЛИЦЯ 2. Актуальність ендотипування НРГЛ

- Точна діагностика: уникнення помилкового маркування пацієнтів і завдання їм шкоди
- Застосування процедури десенсибілізації
- Подальше ведення
- Точність рекомендацій щодо уникнення застосування ліків
- Подальші рекомендації щодо альтернативних ліків і розуміння ролі супутніх захворювань

Важливо, що специфічні ендотипи асоціюються з 1) високою частотою рецидивів, як-от у разі ангіоневротичного набряку з кропив'янкою після низьких доз рокуронію в реакціях, опосередкованих IgE; 2) ефектом дози – при реакціях, опосередкованих IgE, доза нижча, ніж при інших механізмах; уникнути реакцій, опосередкованих MRGPRX2, можна шляхом зниження дози або швидкості інфузії; 3) впливом кофакторів, зокрема інфекцій у разі гіперчутливості до β-лактамів. З'ясування цих аспектів важливе для правильного ведення пацієнтів, що вказує на важливість ідентифікації біомаркерів (табл. 2).

МЕХАНІЗМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ЛІКІВ

Механізм, задіяний у НРГЛ, зазвичай називають імунною відповіддю, опосередкованою специфічними до ліків антитілами класу IgE (sIgE). Якщо рівні sIgE не визначаються, можливий інший механізм – наприклад, IgG-опосередкований, який реалізується за допомогою низькоафінних рецепторів IgG (FcγRIII) на поверхні базофілів, макрофагів або нейтрофілів, що зазвичай потребує великої дози лікарського засобу, як-от у разі застосування біологічних препаратів.

Іншим можливим механізмом є реакція вивільнення цитокінів, притаманна гіперчутливості до засобів хіміо- або біологічної терапії внаслідок прямої активації чи лізису клітин-мішеней з масивним вивільненням цитокінів у кров.

Поява реакції після першого контакту з ліками вказує на неімунний механізм, який може реалізуватися через нецільову взаємодію з рецепторами на ефекторних клітинах. Наприклад, фторхінолони та НМБ взаємодіють з MRGPRX2 на мастоцитах, викликаючи їх активацію й вивільнення медіаторів запалення. Іншим можливим механізмом є пригнічення ферментів в імунних клітинах, зокрема ЦОГ-1 під впливом НПЗП.

Певні препарати, як-от інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори нейтральної ендопептидази Р та неприлізину, фібринолітики й естрогени, спричиняють ангіоневротичний набряк унаслідок зниження деградації брадикініну й інших вазоактивних речовин (табл. 1).

Указані механізми асоціюються зі схожими симптомами, тому правильне ендотипування пацієнтів становить серйозну проблему під час

діагностики. Застосування біомаркерів дає змогу диференційовано визначати ендотип у межах одного фенотипу. Це важливо для персоналізації діагностики, що має вирішальне значення для подальшого ведення пацієнта та можливих альтернатив лікування, а також профілактики для покращення якості життя пацієнта. Крім того, ендотипування важливе для прийняття клінічного рішення щодо проведення десенсибілізації, котра може виявитися ефективною при IgE- або IgG-опосередкованих реакціях, іноді при реакціях вивільнення цитокінів, але не в разі нецільової взаємодії з MRGPRX2.

БІОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ IgE

Механізм, опосередкований IgE, вважається основним у разі НРГЛ. Ліки, часто низькомолекулярні сполуки, діють як гаптени. Зв'язуючись з макромолекулами, гаптени утворюють адукти, котрі взаємодіють з IgE, зв'язаним із високоафінним рецептором (FcεRI) на поверхні ефекторних клітин – мастоцитів і базофілів (рис.). Після наступного контакту адукти перехресно зв'язуються з двома чи більше сусідніми молекулами sIgE, запускаючи активацію й дегрануляцію мастоцитів і базофілів з вивільненням попередньо синтезованих медіаторів запалення з подальшим синтезом і секрецією ліпідних медіаторів і цитокінів. Указаний механізм найбільш притаманний антибіотикам (β-лактами, фторхінолони), сульфаніламидам, піразолонам, контрастним речовинам, НМБ, карбамазепіну, препаратам платини для хіміотерапії та моноклональним антитілам для лікування автоімунних захворювань. Імовірно, перехресне зв'язування IgE не єдиний механізм дегрануляції; можливо, дегрануляцію також здатні індукувати одновалентні комплекси.

Ідентифікація IgE-опосередкованих НРГЛ здебільшого ґрунтується на шкірних тестах і кількісному визначенні sIgE до лікарського засобу в сироватці крові.

Шкірні тести (шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести з негайним зчитуванням) використовуються для широкого діапазону ліків: β-лактамів, гепаринів, препаратів, які використовуються періопераційно, контрастних речовин, препаратів платини. Позитивний шкірний тест вказує на IgE-опосередковану реакцію на відповідний препарат. Їхня чутливість залежить від препарату,

але переважно є більшою, ніж така визначення sIgE.

Визначення sIgE за допомогою методів *in vitro* зазвичай проводиться за допомогою імуноаналізів (комерційних або некомерційних), які доступні для β-лактамів, фторхінолонів, НПЗП та НМБ. Серед комерційних методів найчастіше використовується аналіз ImmunoCAP®

(доступний для окремих ліків; чутливість і користь залежать від аналізованого препарату). Зокрема, чутливість для пеніцилінів низька (0-50%) та варіює залежно від клінічних симптомів; повідомляється про значний відсоток хибнопозитивних результатів для пеніциліну G. Вищі показники чутливості sIgE вказуються для НМБ (рокуроній – 83-92%, морфін – 78-84%, суксаметоній – 44%) і хлоргексидину (84-97%). Комерційних наборів для визначення sIgE до біологічних препаратів немає. Цікаво, що цетуксимаб здатний індукувати НРГЛ навіть за першого введення через перехресну реакцію з галактозо-α-1,3-галактозою (α-gal); отже, виявлення α-gal-sIgE може передбачити цетуксимаб-індуковану анафілаксію перед першим введенням.

Некомерційні методи переважно використовують мічені анти-IgE, що дає змогу розпізнавати нові хімічні структури та долає обмеження чутливості комерційних імунологічних аналізів. Нещодавні дослідження показали актуальність включення різних детермінантних антигенів для виявлення sIgE до цефалоспоринових, карбапенемів, монобактамів, тазобактаму та клавуланової кислоти. Нині тривають спроби покращити чутливість за допомогою ультрачутливого хемілюмінесцентного імуноаналізу та мультиплексного мікроімуноаналізу. Покращити клінічну діагностику *in vitro* може також використання замість полі-L-лізину синтетичних структур, які імітують молекули-носії, а також нових твердих фаз. Зокрема, використання наночастинок, декорованих β-лактамами дендримерами, демонструє багатонадійні результати для виявлення sIgE до β-лактамів. Попереднє дослідження продемонструвало вищі значення чутливості для виявлення sIgE до бензилпеніциліну (БП) та/або амоксициліну (АМК) з наночастинками як твердою фазою (100%) порівняно з традиційними целюлозними дисками (83% для АМК, 78% для БП); при використанні наночастинок хибнопозитивні результати sIgE до БП у пацієнтів з підтвердженою гіперчутливістю до АМК становили 0% порівняно із 41% за умови використання целюлозних дисків. Цей метод забезпечує високу відтворюваність завдяки однорідному складу наночастинок і значно збільшує чутливість.



Тест активації базофілів – корисний додатковий інструмент для діагностики реакцій, опосередкованих IgE; рекомендований для підтвердження алергії на β-лактами, фторхінолони, піразолон, НМБ та радіоконтрасти. Проте через обмеження чутливості тривають спроби вдосконалення цього методу шляхом використання нових хімічних

структур, отриманих із препарату, або нових методологічних підходів. Наприклад, порівняння біомаркерів активації базофілів CD63 та CD203c у проспективному оцінюванні пацієнтів з алергією на АМК та клавуланову кислоту продемонструвало найкращі показники чутливості (46,6%) та специфічності (94,6%) при застосовуванні CD203c. Однак інше нещодавнє дослідження НРГЛ до АМК показало нижчу чутливість (23%), але високу специфічність (95%).

Активация базофілів може відбуватися через механізми, не опосередковані IgE, що обмежує здатність цього тесту диференціювати ендотип РГЛ. Отже, щоби вважати активацію базофілів біомаркером реакцій, опосередкованих IgE, слід підтвердити участь FcεRI-опосередкованого шляху. Для визначення того, що саме активує базофіли (sIgE або інші механізми, як-от MRGPRX2), проводилися спроби пригнічення активації за допомогою інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази; проте цей метод не дає змоги диференціювати активацію базофілів, опосередковану IgG. Запропоновано застосування 1) сконструйованих білків повторення анкірину – руйнівних інгібіторів IgE, здатних десенсибілізувати алергічні ефекторні клітини *in vitro* шляхом активного видалення IgE з клітинної поверхні; 2) гуманізованих моноклональних анти-IgE-антитіл омалізумабу або лігелізумабу, котрі ефективно блокують передачу сигналу IgE/FcεRI та застосовувалися в дослідженнях *in vitro* й *in vivo*; 3) інгібітори тирозинкінази Брутона.

Іншим підходом для непрямого підтвердження реакцій, опосередкованих IgE, є негативізація в довгострокових дослідженнях через кліренс sIgE, якщо пацієнти не зазнають впливу відповідного препарату. Ці зміни не відбуваються в результатах *in vitro*, якщо активація реалізується через неімунні механізми.

Нарешті, IgE-опосередковані РГЛ характеризуються вивільненням медіаторів запалення, котрі можуть слугувати біомаркерами, хоча й не обмежуються IgE-опосередкованим механізмом. Серед медіаторів гострої фази для підтвердження анафілаксії найчастіше використовують сироваткову триптазу. Нещодавні дослідження періопераційних НРГЛ продемонстрували, що високі значення триптази

$>11,4$ нг/мл або $>(1,2 \times \text{початковий рівень}) + 2$ мкг/л часто спостерігаються у випадках, що загрожують життю. Іншим медіатором гострої фази анафілаксії є гістамін. Утім, короткий період напіврозпаду в сироватці крові (20 хвилин) обмежує його використання. Альтернативним непрямим методом є визначення метаболітів – N-метилгістаміну та N-метилімідазолецтової кислоти в добовій сечі. Проте використання метаболітів гістаміну як біомаркерів потребує уникнення мікробно оброблених харчових продуктів, що можуть містити значну кількість гістаміну, пероральний прийом якого збільшує 24-годинну екскрецію N-метилімідазолецтової кислоти.

БІОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ IgG

Реакції, опосередковані IgG, добре вивчені та задокументовані на мишах; докази в людини обмежені й екстрапольовані з тваринних моделей. Реакції реалізуються IgG-вмісними імунними комплексами, які залучають низькоафінні рецептори IgG ($Fc\gamma R$) у різних мієлоїдних клітинах – моноцитах/макрофагах і нейтрофілах, а також базофілах і мастоцитах; основним медіатором, що вивільняється під час реакцій, є ФАТ. Цікаво, що IgG-опосередкована анафілаксія потребує більшої кількості антигена (лікарського засобу), що вказує на значно вищу спорідненість зв'язування IgE з високоафінним рецептором IgE ($Fc\epsilon R1$), ніж зв'язування IgG з $Fc\gamma R$. Через це НРГЛ, опосередковані IgG, здебільшого пов'язані з парентеральним введенням і високою дозою препарату. Харчова алергія реалізується через IgE-залежний шлях, оскільки їжа абсорбується в меншій кількості. Проте останні дані показують, що найтяжча харчова анафілаксія може бути наслідком механізмів, опосередкованих одночасно IgE й IgG.

Розуміння патофізіології НРГЛ може допомогти визначити потенційні біомаркери, здатні диференціювати реакції, опосередковані IgE й IgG. Зважаючи на те, що в значній кількості пацієнтів з НРГЛ не виявляється жодних біомаркерів IgE-опосередкованої реакції, ідентифікація основного механізму важлива для стратифікації ризику перед спробами проведення провокаційних тестів та/або наданням рекомендацій щодо уникнення потенційних тригерів.

У нещодавньому дослідженні продемонстровано корисність нейтрофілів, $Fc\gamma R$ і ацетилгідролази ФАТ як потенційних біомаркерів IgG-опосередкованих реакцій у когорті пацієнтів з НРГЛ до НМБ. Приблизно

у чверті випадків, класифікованих як потенційні реакції, опосередковані IgG, не виявлялося біомаркерів, пов'язаних з IgE. Ці особи продемонстрували вищі значення маркерів активації нейтрофілів і нижчу експресію $Fc\gamma R$ на поверхні нейтрофілів унаслідок активації, опосередкованої IgG. Цікаво, що особи з підозрою на IgE-опосередковані реакції демонстрували ознаки активації нейтрофілів через механізм IgG та нижчі значення ацетилгідролази ФАТ, що корелювало з вищими показниками ФАТ у сироватці крові, хоча значення вказаних біомаркерів були нижчими, ніж у пацієнтів з підозрою на реакції, опосередковані IgG. Спостерігалася кореляція між тяжкістю та наявністю біомаркерів, притаманних механізмам, опосередкованим IgE й IgG, що вказує на подвійний механізм більшості тяжких реакцій. У когорті пацієнтів з анафілаксією різної етіології спостерігалася пряма кореляція ФАТ і обернена кореляція ацетилгідролази ФАТ з тяжкістю анафілаксії. Зважаючи на те що нейтрофіли є одним з основних джерел ФАТ і експресують



ють $Fc\gamma R1$, а не $Fc\epsilon R1$, можна дійти висновку про можливу асоціацію реакції з IgG. Отже, зниження експресії $Fc\gamma R111$ у нейтрофілах без збільшення експресії IL-4Ra в Т-клітинах і рівнів розчинних рецепторів IL-4 або IL-4a в сироватці крові (маркери реакцій IgE), ймовірно, вказує на IgG-залежний механізм. Залучення саме рецепторів IgE в базофілах людини індукує активацію шляху IL-4. Крім того, нейтрофіли людини, інкубовані впродовж 4 годин зі специфічним для лікарського засобу IgG-вмісним імунним комплексом, демонструють зниження експресії $Fc\gamma R111$ на 60% порівняно з інкубацією в аналогічних умовах, але без специфічного для лікарського засобу IgG-вмісного імунного комплексу.

Система комплементу через утворення анафілатоксинів (C3a) також може активувати мастоцити й базофіли після взаємодії з їхніми рецепторами. Цікаво, що C3a продемонстрував синергічний ефект з активацією IgG, вдвічі посилюючи інтенсивність реакції. Комплемент здатний активувати IgG-вмісні імунні комплекси. Продемонстровано, що препарати, розчинені в терапевтичних ліпосомах або допоміжних речовинах на основі ліпідів, а також внутрішньовенні препарати заліза здатні індукувати активацію комплементу. Сироватковий C5b-9 – кінцевий продукт каскаду активації комплементу, можна використовувати як біомаркер реакцій гіперчутливості, пов'язаних з комплементом. Деякі дослідники спостерігали кореляцію між підвищенням рівня комплементу та тривалістю симптомів,

хоча докази ґрунтуються на дослідженнях *in vitro* й *ex vivo*, а також на тваринних моделях.

БИОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ ВИВІЛЬНЕННЯ ЦИТОКІНІВ

Механізм НРГЛ на засоби хіміотерапії та біологічної терапії полягає в масовому вивільненні цитокінів різними клітинами – моноцитами/макрофагами, Т- та В-лімфоцитами, НК-клітинами, що може виникати після першої дози препарату. Індукція вивільнення цитокінів виникає внаслідок прямої взаємодії або через Fc γ RIII на клітинах-мішенях. Певну роль можуть відігравати також Fc ϵ RI, посилюючи класичну IgE-опосередковану анафілаксію. Біомаркерами реакцій вивільнення цитокінів вважаються такі прозапальні медіатори, як фактор некрозу пухлин- α , інтерферон- γ , ІЛ-1, -6, -8, 10. Проте їх рутинне визначення на сьогодні не проводиться.

БИОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ MRGPRX2

Відсутність виявлення sIgE до препарату або поява НРГЛ після першого введення лікарського засобу вказують на неімунний механізм активації мастоцитів за участю MRGPRX2. Катіонні пептидергічні препарати, як-от НМБ, фторхінолони й ікатибант, здатні до нецільової взаємодії з MRGPRX2. Базофіли в стані спокою майже не експресують на поверхні MRGPRX2, але швидка експресія можлива після стимуляції, коли «кондиційні» клітини стають чутливими до зв'язування з MRGPRX2.

Механізм MRGPRX2 демонструє певні особливості, а діагностичний і лікувальний підхід у таких випадках, імовірно, відрізнятиметься від механізму, опосередкованого IgE. На сьогодні немає чітких доказів, які спростовували би клінічну значущість цього механізму. Найбільш релевантні обмежувальні аспекти стосуються 1) надто спрощеної дихотомії IgE порівняно з MRGPRX2; 2) можливості адитивного ефекту IgE- та MRGPRX2-шляхів; 3) ймовірності, що певні препарати (фторхінолони, НМБ) можуть запускати обидва шляхи. Тому ідентифікація специфічних клінічних, діагностичних біомаркерів і біомаркерів сприйнятливості відіграє основну роль у з'ясуванні ролі ендотипу MRGPRX2. Потенційні клінічні біомаркери включають реакцію після першої дози препарату, потребу вищих доз, аніж для IgE-опосередкованих реакцій, і вплив супутніх захворювань. Важливо також, чи просторово-часова динаміка залучення IgE та MRGPRX2 є клінічно помітною. Ендотипи IgE та MRGPRX2 можуть спричиняти весь спектр клінічних проявів, включаючи анафілаксію. Початок і тривалість

практично не дають змоги диференціювати анафілаксії, зумовлені IgE та MRGPRX2, оскільки обидва механізми потребують негайної терапії. З іншого боку, ймовірно, що в разі зв'язування з MRGPRX2: а) анафілаксія неодмінно супроводжуватиметься шкірними проявами та б) зникнення ізольованих шкірних симптомів мало би бути швидшим.

Діагностичні біомаркери включають оцінювання активації мастоцитів і механістичні дослідження. Парні аналізи сироваткової триптази до та під час гострої реакції дають змогу оцінити активацію мастоцитів. Останні дані *in vitro* вказують, що рівні триптази не допомагають диференціювати ендотипи IgE та MRGPRX2. Для цього мононуклеари периферичної крові активували через обидва шляхи та визначали рівні триптази в супернатантах методом ImmunoCAP; істотної різниці в змінах концентрації триптази до та після стимуляції не спостерігалось. За результатами ретроспективного аналізу гіперчутливості до рокуронію також не спостерігалось різниці в гострих титрах між передбачуваними фенотипами IgE та MRGPRX2.

Поки що не існує жодного діагностичного інструменту для точної діагностики ендотипу MRGPRX2. Шкірні тести можуть бути позитивними після впливу потужних агоністів MRGPRX2 та не здатні диференціювати механізми MRGPRX2 й IgE. Теоретично інгібітори тирозинкінази Брутона можна використовувати під час шкірних тестів для підтвердження IgE-опосередкованих ендотипів. Хоча виявлення sIgE можна вважати найціннішим тестом, визначення sIgE доступні для обмеженої кількості препаратів, а їхня точність неоптимальна. Отже, встановлення РГЛ, опосередкованої MRGPRX2, залишається діагнозом виключення. «Аналіз MRGPRX2» має включати функціональні дослідження культивованих несенсибілізованих мастоцитів (тест прямої активації мастоцитів) з вимірюванням мембранних маркерів, вивільнення медіатора та зчитування шляхів, залежних і не залежних від G-білка. Аналіз *in vitro* «кондиційованих» базофілів може слугувати додатковою моделлю для дослідження агонізму MRGPRX2. Проте жоден із цих аналізів самостійно не є діагностичним. Аналізи для визначення ендотипу IgE включають тести активації пасивних мастоцитів (на основі сенсибілізованих мастоцитів із пригніченим MRGPRX2), тести активації базофілів і Т-лімфоцитів. Нещодавно В. Сабато та співавтори опублікували теоретичний алгоритм диференціації ендотипів MRGPRX2 й IgE (Sabato V. et al., 2023).

Зрештою, на реакцію рецептора на агоністи суттєво впливає поліморфізм MRGPRX2, що пояснює те, чому ці реакції виникають у меншості населення та чому певні пацієнти реагують на певні агоністи, толеруючи інші. Імовірно, аналіз поліморфізмів

MRGPRX2 забезпечить успіх у пошуку біомаркерів сприйнятливості.

БІОМАРКЕРИ ПЕРЕХРЕСНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НПЗП

Іншим неімунним механізмом НРГЛ є пригнічення ферменту ЦОГ-1 у мастоцитах, що змінює метаболізм арахідонової кислоти. Як наслідок, синтез простагландинів і тромбоксанів зміщується в бік надмірного утворення цистеїніл-лейкотрієнів C4, D4, E4. Більшість досліджень зосереджено на респіраторних хворобах, що загострюються під впливом НПЗП (РХЗН), зокрема субендотип астми Т2. Тому запальні біомаркери (еозинофіли, сироватковий IgE, фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається) зазвичай підвищені та безпосередньо пов'язані з ризиком загострення. Проте рівні цих біомаркерів та їхні порогові значення не є клінічно фіксованими й змінюються під впливом таких зовнішніх чинників, як лікування кортикостероїдами, тютюновий дим і алкоголь. Рівень загального IgE в сироватці крові ≥ 100 МО/мл підтверджує участь адаптивної імунної системи в патогенезі астми Т2, хоча його діагностична та прогностична цінність незначна. Рівень IgE в тканині назальних поліпів у пацієнтів з РХЗН асоціюється зі швидшим рецидивом назальних поліпів порівняно з пацієнтами, котрі толерують аспірин.

У тканині назальних поліпів і в назальних виділеннях пацієнтів з РХЗН виявлено підвищену експресію цитокінів 2-го типу, зокрема ІЛ-5, і вищі рівні еозинофільного катіонного білка порівняно з пацієнтами з астмою, котрі толерують аспірин. Окрім того, в назальних тканинах пацієнтів з РХЗН були підвищені рівні запальних цитокінів 1-го типу, зокрема інтерферону- γ . Сироваткові рівні трансформувального фактора росту- β_1 (ТФР- β_1) значно вищі в пацієнтів з РХЗН порівняно з пацієнтами, котрі толерують аспірин. Потенційним біомаркером прогнозування тяжкості хвороби та диференціації РХЗН з випадками астми, толерантної до аспірину, можуть бути сироваткові рівні ДПП-10, які позитивно корелюють з ТФР- β_1 у пацієнтів з РХЗН.

Сурфактантний протеїн D взаємодіє з фагоцитами, послаблюючи запалення та ремоделювання дихальних шляхів. Тому його сироваткові рівні були нижчими та негативно корелювали зі зниженням об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду після провокаційного введення аспірину в пацієнтів з РХЗН, на відміну від пацієнтів з астмою, котрі толерували аспірин. У пацієнтів з РХЗН також виявлено підвищений сироватковий рівень фолікуліну – внутрішньоклітинного білка, який регулює міжклітинну адгезію.

Найточнішим біомаркером для діагностики гіперчутливості до НПЗП є провокаційний тест з аспірином, який зазвичай проводять перорально, а при РХЗН також інтраназально або інгаляційно. Проте це дорогий тест із ризиком, що потребує навченого персоналу та ресурсів.

Для визначення ризику гіперчутливості до аспірину в пацієнтів з астмою можуть використовуватися сироваткові рівні лейкотрієну E4 та співвідношення лейкотрієнів E4 / 9 α ,11 β -простагландин F2, а також рівні лейкотрієну E4 у слині та сечі, які підвищуються при РХЗН. Після перорального введення аспірину виявлено підвищені концентрації лейкотрієну E4 у сечі, назальних і бронхоальвеолярних промивних рідинах, що асоціювалося з тяжкістю респіраторної реакції під час провокаційного тесту.

Патогенна модель РХЗН поширюється на гіперчутливість до НПЗП, що проявляється виключно шкірними симптомами; лейкотрієн E4 сечі запропоновано як біомаркер шкірних хвороб, що загострюються під впливом НПЗП (ШХЗН). При обох станах (РХЗН і ШХЗН), а також у разі кропив'янки / ангіоневротичного набряку, індукованих НПЗП (КАІН), і змішаних реакцій після провокації аспірином спостерігається збільшення рівнів лейкотрієнів E4 та 9 α ,11 β -простагландину F2.

З гіперчутливістю до НПЗП асоціюються генетичні варіанти, які виявляються в пацієнтів з респіраторними або шкірними симптомами. Більшість досліджень зосереджувалися на оцінюванні варіантів, пов'язаних зі шляхом арахідонової кислоти або активації імунних клітин. У разі РХЗН повідомлялося про варіанти генів, пов'язаних з утворенням лейкотрієнів (5-ліпооксигенази) та шляхів лейкотрієн-C4-синтази й ЦОГ з утворенням простагландинів. Установлено також спільне генетичне походження ШХЗН і КАІН, але з різницею в поліморфізмі генів.

БІОМАРКЕРИ АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ, СПРИЧИНЕНОГО БРАДИКІНІНОМ

Іншим проявом неімунних НРГЛ є ангіоневротичний набряк, опосередкований брадикініном, пов'язаний із застосуванням іАПФ, іДПП-4 (гліптинів), інгібіторів нейтральної ендопептидази Р / неприлізину, фібринолітичних засобів та естрогенів. Вважається, що в таких випадках ангіоневротичний набряк є наслідком зниження деградації брадикініну й інших вазоактивних субстратів, зокрема речовини Р, що призводить до швидкого локального підвищення проникності судин з переходом рідини в інтерстиційний простір дерми та підшкірного шару.

Як біомаркери запропоновано сироваткові рівні брадикініну, котрі підвищуються під час гострих нападів ангіоневротичного набряку, спричиненого іАПФ, порівняно з ремісією. Проте клінічна користь цього біомаркера сумнівна через короткий період напіврозпаду та технічно складне вимірювання. Крім того, нещодавно поставлено під сумнів роль брадикініну як основного медіатора цього підтипу ангіоневротичного набряку. Лабораторні параметри, пов'язані з коагуляцією та фібринолізом (розщеплений високомолекулярний кініноген, калікреїн плазми й активований фактор коагуляції XII) також важко визначити.

Нормальні рівні компонента комплементу-4 та C1-інгібітора (C1-INH) дають змогу диференціювати вказаний підтип від спадкового ангіоневротичного набряку. Нещодавно повідомлялося про збільшення активності C1-INH під час гострих нападів ангіоневротичного набряку, індукованого іАПФ. У пацієнтів з ангіоневротичним набряком, зумовленим іАПФ, спостерігаються значне підвищення С-реактивного протеїну в сироватці крові (в 7,3 раза порівняно з нормальними значеннями в пацієнтів з ангіоневротичним набряком нез'ясованої етіології) та лейкоцитоз, особливо за наявності абдомінальних симптомів.

Серед пацієнтів, які отримували іАПФ, в осіб з ангіоневротичним набряком спостерігалася знижена плазмова активність речовин, відповідальних за катаболізм брадикініну, – білка ДПП-4 й амінопептидази Р. Нещодавно виявлено підвищення сироваткових рівнів ендотеліального селектину й ангіопетину-2 при ангіоневротичному набряку, зумовленому брадикініном, на відміну від випадків, опосередкованих гістаміном, що вказує

на патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції та серинових протеаз. Для оцінювання ризику ангіоневротичного набряку, індукованого іАПФ, запропоновано визначення 6-кето-простагландину F1 α , рівень якого в таких випадках підвищується.

ВИСНОВКИ

НРГЛ зумовлені широким спектром механізмів після взаємодії ліків зі специфічними антитілами, зв'язаними з рецепторами, або безпосередньо на рецепторах ефекторних клітин-мішеней. Точний діагноз потребує точного ендотипування пацієнтів, що має вирішальне значення для подальшого призначення ліків і рекомендацій щодо альтернативних препаратів, оскільки тактика щодо повторних уведень і перехресної реактивності при імунних і неімунних механізмах різна. Для диференціації механізмів використовуються клінічні та лабораторні біомаркери. Стратегію ведення важко визначити на підставі клінічних біомаркерів. Окрім IgE до препарату, останні дослідження виявили низку інших лабораторних біомаркерів, котрі вказують на ендотип РГЛ. Проте диференціація конкретних ендотипів або діагностика їх поєднання потребує подальших аналізів. Адже поєднання різних ендотипів, які взаємно посилюють тяжкість реакції, не можна виключити, особливо для ліків, котрим притаманні різні механізми РГЛ. Детальне вивчення цих питань потребує подальших досліджень.

Література

Mayorga C., Ariza A., Muñoz-Cano R., Sabato V., Doña I., Torres M.J. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. *Allergy*. 2024 Mar; 79 (3): 601-612. doi: 10.1111/all.15933.

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПЕРОРАЛЬНИХ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ: МЕРЕЖЕВИЙ МЕТААНАЛІЗ

Пероральні H_1 -антигістамінні препарати (АГП) є одними з основних засобів фармакологічного лікування алергічного риніту (АР). У рекомендаціях ініціативи ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму») 2020 року при АР рекомендуються пероральні АГП, особливо пацієнтам з легкими симптомами або тим, хто віддає перевагу пероральним методам лікування та добрій переносимості над засобами з максимальною ефективністю.

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) демонструють, що АГП ефективніші за плацебо в зменшенні назальних та очних симптомів АР. Проте прямі порівняння різних АГП обмежені, а їхні відносна ефективність і безпека не визначені.

Мережевий метааналіз (ММА) дає змогу одночасно порівнювати кілька втручань шляхом інтеграції як прямих, так і непрямих доказів з мережі РКД і проводити повніше та точніше ранжування лікування. Цей систематичний огляд і ММА мають на меті порівняти відносну ефективність і безпеку АГП у лікуванні сезонного (САР) і цілорічного АР (ЦАР).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

□ Критерії включення

Були включені РКД, які оцінювали АГП у пацієнтів віком від 12 років із САР або ЦАР. Дослідження мали містити дані принаймні про один з таких параметрів: загальний бал носових симптомів (Total Nasal Symptom Score, TNSS) – сума 4 симптомів (закладеність носа, свербіж, чхання та ринорея); загальний бал очних симптомів (Total Ocular Symptom Score, TOSS) – сума 3 симптомів (свербіж/печіння очей, слезотеча та почервоніння) або бал за анкету якості життя при ринокон'юнктивіті (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ). Дослідження повинні були мати мінімальний період спостереження 2 тижні для САР або 4 тижні – для ЦАР.

□ Мережевий метааналіз

ММА було виконано для кожного параметра ефективності та безпеки. Для оцінювання ефективності було застосовано ММА для аналі-

зу середніх відмінностей (mean differences, MD) у змінах значень від початкового рівня. Для оцінювання безпеки було виконано ММА співвідношень ризиків. Лікування ранжували на підставі P-балів, що представляють імовірність найсприятливішого результату втручання.

РЕЗУЛЬТАТИ

У базах даних було виявлено 6209 статей. Після видалення 2457 дублікатів та оцінювання 410 повних текстів до систематичного огляду було включено 74 РКД, серед них 21 стосувалися ЦАР, а 3 – САР. Частка жінок-учасниць становила 56,3%, а середній вік був 34,3 року. Розмір вибірок досліджень становив від 27 до 1179 учасників. Дослідження САР мали періоди спостереження від 2 до 8 тижнів, тоді як ЦАР – від 4 до 24 тижнів.

На рисунку 1 показано зведену оцінку достовірності доказів, визначену відповідно до GRADE-MMA. Загалом більшість результатів були оцінені як такі, що мають низьку (31%) або дуже низьку (49%) достовірність доказів. TNSS ЦАР (32%) та RQLQ САР (26%) були результатами з найбільшою оцінкою як помірної чи високої достовірності доказів (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

Рисунок 2 зображує мережеві графіки для всіх порівнянь.

Зведені результати порівняння основних АГП з плацебо наведено в таблиці 1.

Таблиця 2 відображає повні метааналітичні результати для кожного показника ефективності та безпеки.

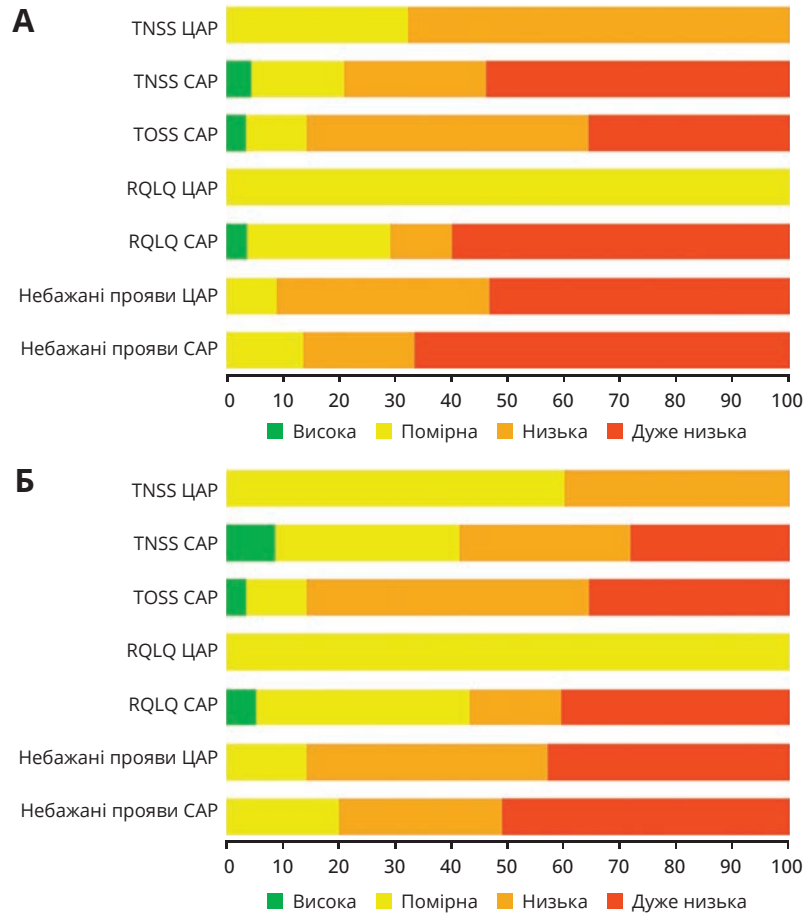


Рис. 1. Достовірність доказів (А – порівняння, що включають лише основні АГП: біластин, цетиризин, дезлоратадин, ебастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин і терфенадин; Б – всі порівняння)

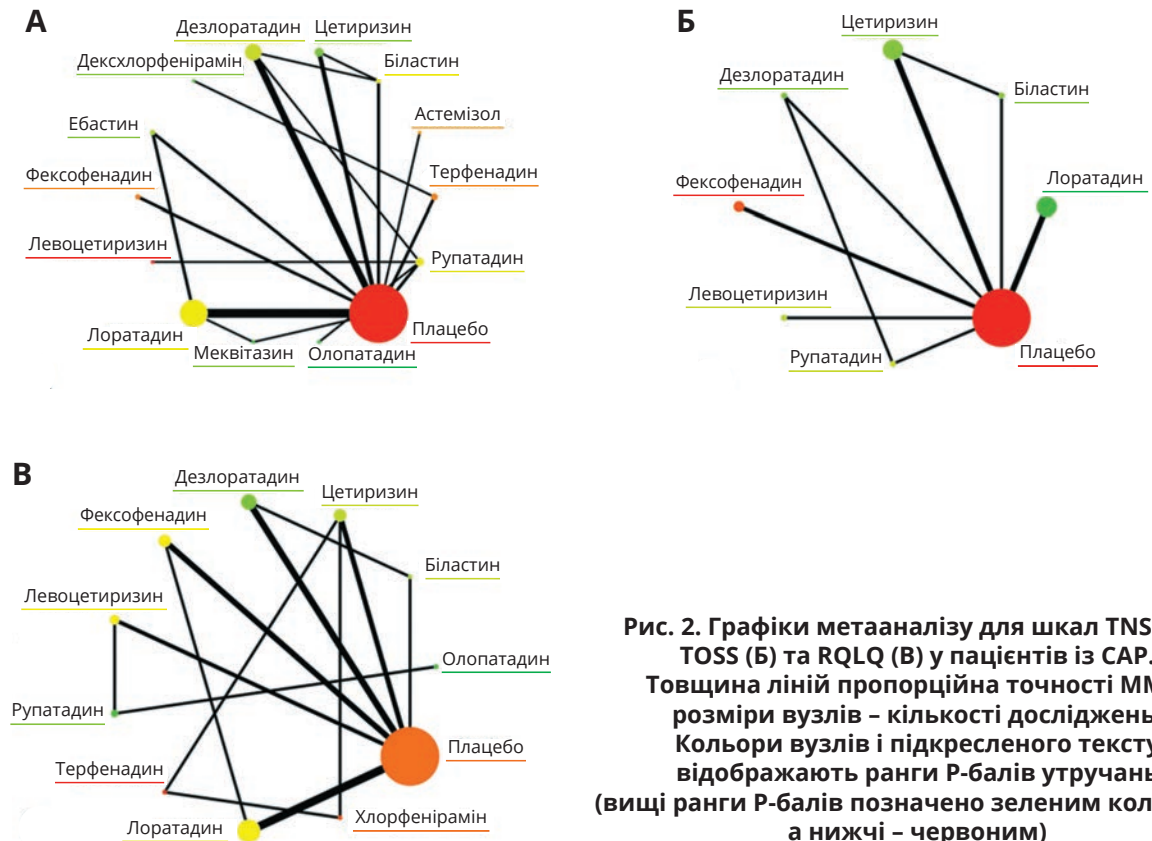


Рис. 2. Графіки метааналізу для шкал TNSS (А), TOSS (Б) та RQLQ (В) у пацієнтів із CAP. Товщина ліній пропорційна точності MMA, розміри вузлів – кількості досліджень. Кольори вузлів і підкресленого тексту відображають ранги Р-балів утручань (вищі ранги Р-балів позначено зеленим кольором, а нижчі – червоним)

ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБГОВОРЮЄМО

ТАБЛИЦЯ 1. Результати ММА щодо порівняння АГП з плацебо

	CAP					ЦАР				
	TNSS*	TOSS*	RQLQ*	Небажані прояви†	Вибуття через небажані прояви†	TNSS*	TOSS*	RQLQ*	Небажані прояви†	Вибуття через небажані прояви†
Плацебо	-1,91	-1,70	-0,84	19,5%	1,2%	-2,32		-0,98	24,3%	2,3%
Біластин	-0,76 (від -1,18 до -0,34)	-0,64 (від -1,04 до -0,24)	-0,34 (від -0,58 до -0,10)	-0,87 (від -0,70 до 1,09)	0,37 (від 0,08 до 1,65)	-	-	-	-1,03 (від 0,84 до 1,26)	1,32 (від 0,20 до 8,52)
Цетиризин	-1,07 (від -1,39 до 0,75)	-0,65 (від -0,89 до 0,41)	-0,30 (від -0,48 до -0,13)	1,04 (від 0,83 до 1,30)	0,46 (від 0,12 до 1,81)	-0,67 (від -1,13 до 0,22)	-	-0,32 (від -0,47 до -0,17)	0,92 (від 0,79 до 1,07)	0,97 (від 0,45 до 2,10)
Дезлоратадин	-0,83 (від -1,06 до -0,60)	-0,66 (від -1,20 до 0,12)	-0,38 (від -0,51 до -0,25)	1,10 (від 0,95 до 1,29)	0,88 (від 0,42 до 1,87)	-0,51 (від -0,94 до 0,09)	-	-0,38 (від -0,63 до -0,13)	0,99 (від 0,87 до 1,11)	1,08 (від 0,62 до 1,89)
Ебастин	-0,94 (від -1,31 до 0,56)			1,00 (від 0,75 до 1,32)	0,79 (від 0,33 до 1,91)	-0,83 (від -1,27 до 0,38)	-		0,76 (від 0,58 до 0,99)	1,46 (від 0,33 до 6,52)
Фексофенадин	-0,16 (від -0,58 до 0,26)	-0,06 (від -0,37 до 0,24)	-0,24 (від -0,35 до 0,13)	1,09 (від 0,91 до 1,30)	0,96 (від 0,40 до 2,30)	-	-	-	-	-
Левोцетиризин	-0,80 (від -0,15 до 1,75)	-0,57 (від -0,97 до 0,17)	-0,23 (від -0,41 до 0,05)	0,79 (від 0,60 до 1,05)	0,33 (від 0,07 до 1,48)	-	-0,48 (від -0,67 до -0,29)	0,98 (від 0,88 до 1,08)	1,35 (від 0,46 до 3,93)	
Лоратадин	-0,73 (від -0,90 до 0,56)	-0,84 (від -1,10 до 0,58)	-0,24 (від -0,32 до 0,15)	1,05 (від 0,95 до 1,17)	1,01 (від 0,63 до 1,61)	-0,43 (від -0,86 до 0,00)	-		0,82 (від 0,64 до 1,04)	2,10 (від 0,61 до 7,28)
Рупатадин	-0,73 (від -1,15 до 0,31)	-0,53 (від -1,06 до 0,00)	-0,56 (від -1,96 до 0,22)	1,29 (від 0,99 до 1,62)	0,33 (від 0,01 до 8,13)	-0,96 (від -1,36 до 0,56)	-	-0,22 (від -0,42 до -0,02)	1,12 (від 0,86 до 1,48)	0,57 (від 0,17 до 1,90)
Терфенадин	-0,20 (від -0,67 до 0,28)		-0,33 (від -0,16 до 0,84)	1,27 (від 0,99 до 1,62)	0,98 (від 0,19 до 5,13)	-	-	-	-	-

Класифікація втручання (колір клітинок)

Достовірність доказів (колір літер)

Корисний ефект	Шкідливий вплив	Немає чіткого ефекту	Немає даних	Висока/помірна	Низька / дуже низька	Не оцінено
----------------	-----------------	----------------------	-------------	----------------	----------------------	------------

Примітки. * Результати для плацебо представлені як середня зміна від початкового рівня, а результати для решти втручання – як середня різниця зміни від початкового рівня з 95% довірчим інтервалом (ДІ). † Результати для плацебо представлені як кумулятивні випадки, а результати для решти втручання – як коефіцієнти ризику з 95% ДІ.

ТАБЛИЦЯ 2. Результати ММА для показників ефективності при ЦАР (угорі праворуч) і CAP (унизу ліворуч)

А. TNSS									
Біластин	0,31 (від -0,15 до 0,78)	Цетиризин	-0,16 (від -0,78 до 0,46)	0,15 (від -0,43 до 0,74)		-0,24 (від -0,84 до 0,36)	0,29 (від -0,27 до 0,84)		-0,67 (від -1,13 до -0,22)
	0,07 (від -0,37 до 0,52)	Дезлоратадин	0,31 (від -0,30 до 0,92)			-0,08 (від -0,68 до 0,52)	0,45 (від -0,14 до 1,03)		-0,51 (від -0,94 до -0,09)
	0,18 (від -0,38 до 0,74)		0,63 (від -0,46 до 1,71)	Ебастин		-0,39 (від -0,87 до 0,08)	0,13 (від -0,40 до 0,67)		-0,83 (від -1,27 до -0,38)
	-0,60 (від -1,19 до 0,00)	-0,91 (від -1,44 до -0,38)	-0,14 (від -0,63 до 0,36)	-0,78 (від -1,34 до -0,21)	Фексофенадин				
	-1,55 (від -2,59 до -0,52)	-1,87 (від -2,87 до -0,87)	-0,91 (від -1,44 до -0,38)	-1,73 (від -2,75 до -0,72)	-0,96 (від -2,00 до 0,08)	Левоцетиризин			
	-0,03 (від -0,48 до 0,42)	-0,35 (від -0,71 до 0,02)	-1,87 (від -2,87 до -0,87)	-0,21 (від -0,58 до 0,16)	0,57 (від 0,11 до 1,02)	1,52 (від 0,56 до 2,49)	Лоратадин	0,53 (від 0,01 до 1,04)	-0,43 (від -0,86 до 0,00)
	-0,02 (від -0,62 до 0,57)	-0,34 (від -0,87 до 0,19)	1,56 (від 0,61 до 2,51)	-0,20 (від -0,77 до 0,36)	0,57 (від -0,03 до 1,17)	1,53 (від 0,68 до 2,38)	0,01 (від -0,45 до 0,46)	Рупатадин	-0,96 (від -1,36 до -0,56)

-0,56 (від -1,19 до 0,07)	-0,87 (від -1,45 до -0,30)	-0,34 (від -0,87 до 0,19)	-0,74 (від -1,34 до -0,14)	0,04 (від -0,60 до 0,67)	1,00 (від -0,06 до 2,05)	-0,53 (від -1,03 до -0,03)	-0,53 (від -1,17 до 0,10)	Терфенадин	
-0,76 (від -1,18 до -0,34)	-1,07 (від -1,39 до -0,75)	-0,87 (від -1,45 до -0,30)	-0,94 (від -1,31 до -0,56)	-0,16 (від -0,58 до 0,26)	0,80 (від -0,15 до 1,75)	-0,73 (від -0,90 до -0,56)	-0,73 (від -1,15 до -0,31)	-0,20 (від -0,67 до 0,28)	Плацебо

Б. TOSS

Біластин									
0,00 (від -0,40 до 0,41)	Цетиризин								
0,02 (від -0,66 до 0,69)	0,01 (від -0,58 до 0,60)	Дезлоратадин							
			Ебастин						
-0,58 (від -1,08 до -0,07)	-0,58 (від -0,97 до -0,20)	-0,60 (від -1,21 до 0,02)		Фексофенадин					
-0,07 (від -0,64 до 0,49)	-0,08 (від -0,54 до 0,39)	-0,09 (від -0,76 до 0,58)		0,51 (від 0,01 до 1,00)	Левोцетиризин				
0,20 (від -0,28 до 0,67)	0,19 (від -0,16 до 0,54)	0,18 (від -0,42 до 0,78)		0,77 (від 0,38 до 1,17)	0,27 (від -0,21 до 0,74)	Лоратадин			
-0,11 (від -0,78 до 0,56)	-0,12 (від -0,70 до 0,47)	-0,13 (від -0,64 до 0,38)		0,47 (від -0,15 до 1,08)	-0,04 (від -0,71 до 0,63)	-0,31 (від -0,90 до 0,28)	Рупатадин		
								Терфенадин	
-0,64 (від -1,04 до -0,24)	-0,65 (від -0,89 до -0,41)	-0,66 (від -1,20 до -0,12)		-0,06 (від -0,37 до 0,24)	-0,57 (від -0,97 до -0,17)	-0,84 (від -1,10 до -0,58)	-0,53 (від -1,06 до 0,00)		Плацебо

В. RQLQ

Біластин									
-0,04 (від -0,34 до 0,26)	Цетиризин	0,06 (від -0,23 до 0,35)			0,16 (від -0,08 до 0,40)		-0,10 (від -0,30 до 0,10)		-0,32 (від -0,47 до -0,17)
0,04 (від -0,20 до 0,28)	0,07 (від -0,14 до 0,29)	Дезлоратадин			0,10 (від -0,21 до 0,41)		-0,16 (від -0,48 до 0,16)		-0,38 (від -0,63 до -0,13)
			Ебастин						
-0,10 (від -0,37 до 0,16)	-0,07 (від -0,27 до 0,14)	-0,14 (від -0,31 до 0,03)		Фексофенадин					
-0,11 (від -0,41 до 0,19)	-0,08 (від -0,32 до 0,17)	-0,15 (від -0,37 до 0,07)		-0,01 (від -0,22 до 0,20)	Левоцетиризин		-0,26 (від -0,54 до 0,02)		-0,48 (від -0,67 до -0,29)
-0,11 (від -0,36 до 0,15)	-0,07 (від -0,26 до 0,13)	-0,14 (від -0,30 до 0,01)		-0,00 (від -0,13 до 0,13)	0,01 (від -0,19 до 0,20)	Лоратадин			
0,25 (від -0,20 до 0,69)	0,28 (від -0,13 до 0,70)	0,21 (від -0,18 до 0,61)		0,35 (від -0,04 до 0,74)	0,36 (від 0,03 до 0,69)	0,35 (від -0,03 до 0,74)	Рупатадин		-0,22 (від -0,42 до -0,02)
-0,67 (від -1,24 до -0,10)	-0,63 (від -1,12 до -0,14)	-0,70 (від -1,24 до -0,17)		-0,56 (від -1,09 до -0,03)	-0,55 (від -1,10 до -0,01)	-0,56 (від -1,09 до -0,04)	-0,91 (від -1,55 до -0,28)	Терфенадин	
-0,34 (від -0,58 до -0,10)	-0,30 (від -0,48 до -0,13)	-0,38 (від -0,51 до -0,25)		-0,24 (від -0,35 до -0,13)	-0,23 (від -0,41 до -0,05)	-0,24 (від -0,32 до -0,15)	-0,59 (від -0,96 до -0,22)	0,33 (від -0,19 до 0,84)	Плацебо

Примітки. Результати наведені у вигляді середньої різниці з 95% ДІ та стосуються порівняння між утручаннями в стовпцях і втручаннями в рядках для CAP, а також між утручаннями в рядках і втручаннями в стовпцях для ЦАР. Значущі результати виділено жирним шрифтом. Уміст кожної клітинки є різницею балів при порівнянні АГП у відповідному стовпці з АГП у відповідному рядку. Від'ємне значення вказує на те, що АГП у стовпці пов'язаний з більшим покращенням симптомів, ніж АГП у рядку. Позитивне значення вказує на менше покращення симптомів, пов'язане з лікуванням у стовпцях. Наприклад, біластин пов'язаний з покращенням на 0,76 бала за шкалою TNSS порівняно з плацебо при CAP. Однак цетиризин пов'язаний з покращенням на 0,31 бала порівняно з біластином.

□ TNSS: ЦАР

Усі АГП, за винятком лоратадину, були пов'язані зі значним покращенням TNSS порівняно з плацебо. У порівнянні між АГП рупатадин показав значно кращі результати, ніж лоратадин (MD -0,53; 95% ДІ від -1,04 до -0,01). Окрім того, ебастин, цетиризин і рупатадин демонстрували ймовірність більшого покращення TNSS порівняно з лоратадином. Рупатадин (0,861) та ебастин (0,726) мали найвищі ранги Р-балів.

□ TNSS: САР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням TNSS порівняно з плацебо, за винятком фексофенадину, левоцетиризину та терфенадину. Ебастин, цетиризин і лоратадин показали кращі результати, ніж фексофенадин, левоцетиризин і терфенадин, а рупатадин виявився ефективнішим за дезлоратадин (MD -1,56; 95% ДІ від -2,51 до -0,61) і левоцетиризин (MD -1,53; 95% ДІ від -2,38 до -0,68). Окрім того, цетиризин, ебастин, лоратадин, дезлоратадин і рупатадин продемонстрували ймовірність більшого покращення TNSS порівняно з фексофенадином, левоцетиризином і терфенадином. Цетиризин (0,736) та ебастин (0,647) показали найвищі показники Р.

□ TOSS: САР

За винятком фексофенадину та рупатадину, всі АГП були пов'язані зі значним покращенням TOSS порівняно з плацебо. Біластин, цетиризин, левоцетиризин, лоратадин і рупатадин виявилися ефективнішими, ніж фексофенадин. Лоратадин (0,868) і дезлоратадин (0,653) мали найвищі показники Р.

□ RQLQ: ЦАР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням показника RQLQ порівняно з плацебо. Суттєвих відмінностей між АГП виявлено не було, але левоцетиризин мав імовірність більшого покращення порівняно з дезлоратадином і рупатадином. Левоцетиризин (0,903) і дезлоратадин (0,689) мали найвищі показники Р.

□ RQLQ: САР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням балів за шкалою RQLQ порівняно з плацебо та терфенадином. Рупатадин виявився ефективнішим за левоцетиризин (MD -0,36; 95% ДІ від -0,69 до -0,03) і був пов'язаний з імовірністю більшого покращення порівняно з усіма іншими АГП. Рупатадин (0,857) і дезлоратадин (0,734) мали найвищі бали Р.

□ Побічні ефекти

Жодний АГП не показав вищого ризику побічних ефектів, аніж плацебо. Ебастин був пов'язаний з нижчим ризиком побічних ефектів, аніж рупатадин (коефіцієнт ризику 0,67; 95% ДІ 0,46-0,98), у разі ЦАР.

Біластин і левоцетиризин були пов'язані з нижчим ризиком побічних ефектів, аніж рупатадин і терфенадин, у разі САР.

□ Вибуття через побічні ефекти

Суттєвих відмінностей у порівнянні з плацебо або між АГП щодо вибуття через побічні ефекти виявлено не було.

□ Серйозні побічні ефекти

Серед основних АГП жоден із зареєстрованих серйозних побічних ефектів не був пов'язаний з лікуванням. Через невелику кількість подій метааналіз не проводився.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому систематичному огляді деякі АГП виявилися ефективнішими за інші, проте більшість відмінностей були незначними або малими. Потенційно найефективніші АГП часто варіювалися залежно від оцінюваного параметра. Цетиризин, ебастин, біластин і рупатадин можуть бути найефективнішими для покращення назальних симптомів, тоді як лоратадин і дезлоратадин – для полегшення очних симптомів. Дезлоратадин може бути найефективнішим для покращення якості життя. Фексофенадин, терфенадин і левоцетиризин часто були серед АГП, які можуть бути найменш ефективними. Побічні ефекти в більшості АГП другого покоління виникали з подібною частотою, причому серйозні побічні ефекти були рідкісними. Ці результати підкреслюють їхній загалом сприятливий профіль безпеки.

У реальній практиці багато пацієнтів з АР отримують комбіновану терапію або лікуються дозами, що перевищують ті, які були протестовані в РКД. Майбутні дослідження мають вивчати порівняльну ефективність АГП у контексті мультимодальних стратегій лікування.

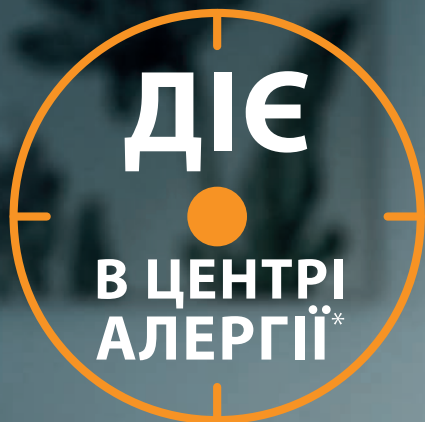
ВИСНОВОК

Хоча більшість АГП демонструють ефективність і безпеку порівняно з плацебо, в їхній відносній ефективності виявлено деякі відмінності. Цетиризин, ебастин і рупатадин були визначені як найефективніші препарати для покращення назальних симптомів, водночас лоратадин і дезлоратадин показали сприятливі результати з погляду очних симптомів та якості життя, пов'язаної з ринokon'юнктивітом. Ці результати підтверджують більш індивідуалізований, симптомоорієнтований підхід до вибору АГП з урахуванням як алергічного профілю (САР проти ЦАР), так і специфічних для пацієнта пріоритетів, як-от тягар симптомів і переносимість лікування.

Література

Vieira R.J., Gil-Mata S., Ferreira A., Riera-Serra P., Bognanni A., et al.; ARIA 2024-2025 Guideline Panel. Efficacy and safety of oral antihistamines for allergic rhinitis: network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2026; S2213-2198(26)00140-6. doi: 10.1016/j.jaip.2025.12.034.

ЦЕТРИН®



з ЦЕТРИН®

Деякі ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії¹



**Початок дії
вже через
20 хвилин¹**



**1 таблетка
на добу²**



**Незалежно
від прийому
їжі²**

*Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічні імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ, 2006. С. 713. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ЦЕТРИН® (таблетки). Початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ЦЕТРИН® таблетки. Інформація про лікарський засіб ЦЕТРИН® (таблетки) призначена для медичних та фармацевтичних працівників. РП ЛІЗ № UA/6789/02/01 Наказ МОЗ від 08.12.2017 №1570. Строк дії РП необмежений. Витяг з інструкції для медичного застосування Цетрин. Склад: діюча речовина: цетиризину гідрохлорид: 1 таблетка містить цетиризину гідрохлориду 10 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Упаковка: по 10 таблеток у блістері, по 2 або 3 блістери у картонній коробці. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E07. Показання. Цетиризин показаний дорослим і дітям віком від 6 років: для полегшення назальних та очних симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту; для полегшення симптомів хронічної ідіопатичної кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до цетиризину, до будь-яких допоміжних речовин препарату, до гідроксизину або будь-яких похідних піперазину в анамнезі. Термінальна стадія хвороби нирок із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКО) нижче 15 мл/хв. Побічні реакції. Клінічні дослідження показали, що цетиризин у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на ЦНС, що включає сонливість, підвищену втомлюваність, запаморочення та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію ЦНС. Інші побічні реакції з боку інших органів та систем. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (1 склянка). Діти віком від 6 до 12 років: по 5 мг (половина таблетки) двічі на добу. Дорослі та діти від 12 років: 10 мг (1 таблетка) 1 раз на добу. Категорія відпуску: без рецепта. Виробник: Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця - II, Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс», 03026, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу слід повідомляти через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>; а також за електронною адресою: DrugSafetyUa@drreddys.com. Для повної версії інструкції з медичного застосування лікарського засобу, використовуйте актуальну версію в Державному реєстрі лікарських засобів: www.drz.com.ua/Cet-18-03-2026-OTC-7.1.

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 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 Р-глікопротеїну, такими, наприклад, як кетоконазол, еритроміцин, циклоспорин, ритонавір або ділтіазем, 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 Р-глікопротеїну^{2,3}.

1. Перелік оригінальних (інноваційних) лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, станом на 05.08.2025 <https://www.dec.gov.ua/announcement/publikuyemo-onovleniy-proyekt-pereliku-oryginalnyh-innovacziynih-likarskyh-zasobiv-zareyestrovanyh-v-ukrayini-stanom-na-09-04-2025-ta-vklyuchenyh-do-nacziionalnogo-pereliku-osnovnyh-likarskyh-zasob/> (останній до-ступ: 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, Zieglmayer P, Zieglmayer 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