AllergyPractice
№ 5 (13) / 2025 ● ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

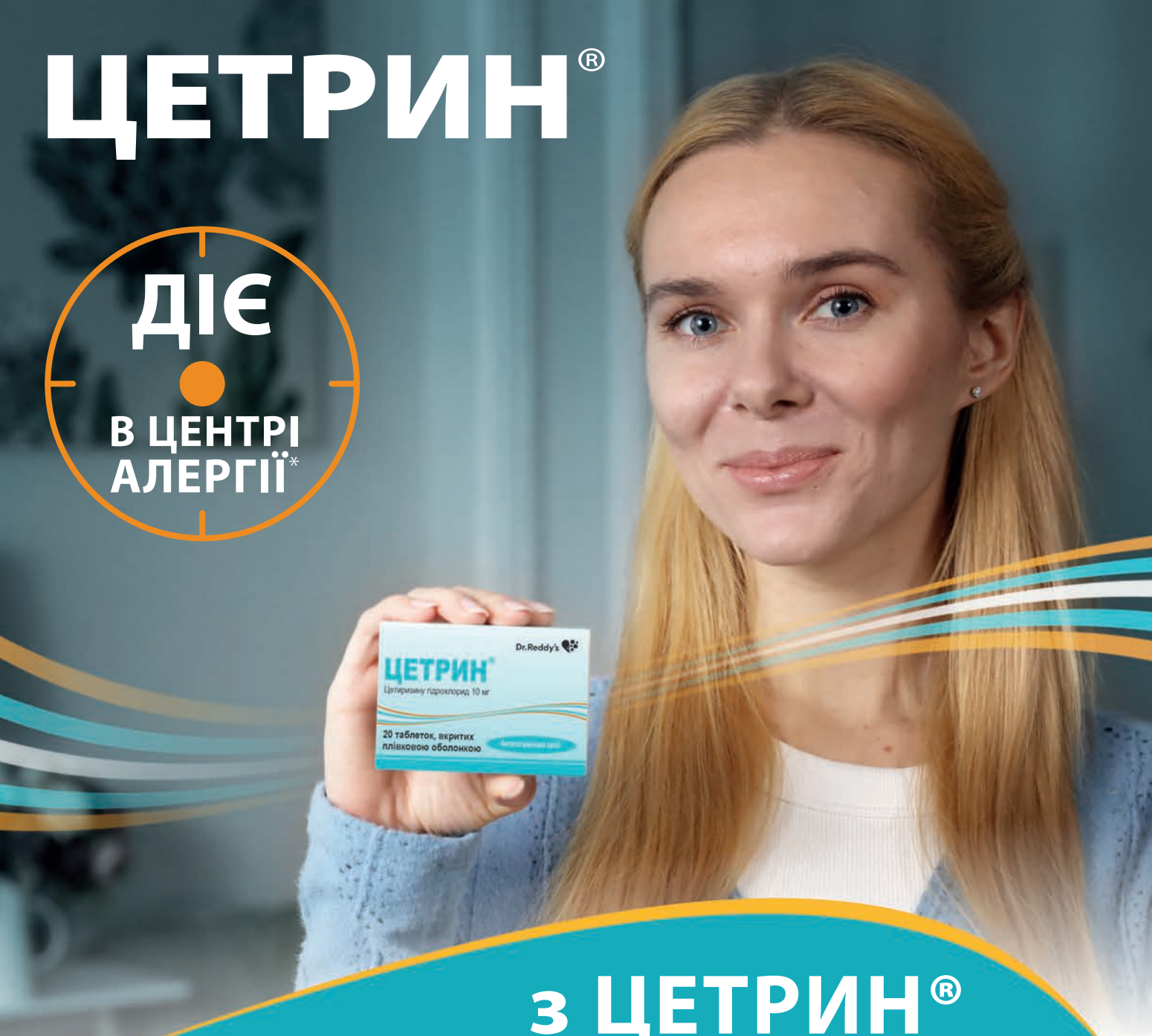
АНОНСИ

- *Хвороби, асоційовані з тучними клітинами: сучасний стан проблеми*
- *Новий погляд на механізми патогенезу харчової алергії в дітей*
- *Оновлення щодо класифікації та рутинної діагностики реакцій гіперчутливості на НПЗП: позиція Всесвітньої організації алергії*

ЦЕТРИН®

ДІЄ

В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*



з ЦЕТРИН®

Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії[3]

- **Максимальна концентрація цетиризину поблизу Н1-рецепторів[1,2]**
- **Практично відсутній ризик накопичення цетиризину в клітинах органів[1,2]**
- **Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій[4]**

1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). https://www.karger.com/Article/FullText/351843, дата звернення: 27.12.2023. 2. J-P. Tillement. Переваги блокаторів Н-1 з низьким обсягом розподілу. http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/86076599.pdf, дата звернення: 27.12.2023. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину наступає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антипірином, псевдоефедрином, кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html, дата звернення : 27.12.2023. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на Н1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль Н1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічні імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску таблетки вкриті оболонкою по 10мг №20 (2х10),№30 (3х10) в блістерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії - необмежений. Виробник «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіз» 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Відпускається без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалах, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. CET-29-01-2024-6.2-0TC.

AllergyPractice
ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (13) / 2025

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. Богомолов (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 11.12.2025 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 5 разів на рік

Асоціація алергологів України

Життя Без Алергії
ЖИВИ ВІЛЬНО!

КВІКС®

Колекція назальних спреїв з водою Атлантичного океану

Сила океану перемагає нежить!

Квікс Алоє[1]

ІЗОТОНІЧНИЙ (0,9% МІНЕРАЛІВ) НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ ТА ЕКСТРАКТОМ АЛОЕ[1]

- М'яко очищує слизову[1]
- Знімає подразнення і полегшує симптоми сухості слизової оболонки носа[1]

Квікс[2]

ГІПЕРТОНІЧНИЙ (2,6% МІНЕРАЛІВ) НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ[2]

- Ефективно усуває закладеність носа[2]
- Активно очищує носову порожнину та навколоносові пазухи[2]

Квікс Евкаліпт[3]

ГІПЕРТОНІЧНИЙ (2,6% МІНЕРАЛІВ) НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ ТА ОЛІЄЮ ЕВКАЛІПТА[3]

- Зменшує закладеність носа[3]
- Залишає відчуття свіжості у носі[3]
- Полегшує сякання[3]

Інформація про медичні вироби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста в галузі охорони здоров'я під час проведення конференції. 1. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс®. Декларація про відповідність №01/UA від 17.02.2023. 2. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс® алоє. Декларація про відповідність №02/UA від 17.02.2023. 3. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс® евкаліпт. Декларація про відповідність №03/UA від 17.02.2023. * Приблизно 220 доз. Повна інформація про медичні вироби міститься в інструкціях для застосування виробів Квікс, Квікс® алоє, Квікс® евкаліпт.

Виробник: Фармастер, Виробнича зона де Крафт, 67150 Ерстейн, Франція.
Уповноважений представник в Україні:
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354 33 88.

UA-QUI-002-2025_V1_Print
Затверджено до друку 18.03.2025

BERLIN-CHEMIE MENARINI

У номері:

ALLERGYREVIEW

5 Хвороби, асоційовані з тучними клітинами: сучасний стан проблеми

У ФОКУСІ ЗНАНЬ

10 Медикаментозна алергія: диференційна діагностика та лікування алергічного висипу

52 Огляд коморбідних станів атопічного дерматиту

КОНСЕНСУС

16 Визначення анафілаксії, огляд і клінічний інструмент підтримки: консенсусний документ 2024 року – проєкт GA²LEN

25 Лікування та профілактика алергічних реакцій на радіоконтрастні засоби: консенсусна позиція Американського коледжу радіології та Американської академії алергії, астми й імунології

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

20 Сучасні принципи діагностики та лікування хронічної кропив'янки: значення автоімунних аспектів

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

30 Алергія та стрес: нейроімунні механізми й терапевтичні підходи

46 Індукована стресом кропив'янка

56 Алергічний риніт у холодну пору року: виклики та терапевтичні рішення

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

33 Оновлення щодо класифікації та рутинної діагностики реакцій гіперчутливості на НПЗП: позиція Всесвітньої організації алергії

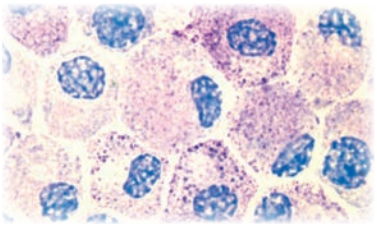
ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

37 Результати дослідження OMRIA RWE: пероральний бактеріальний лізат OM-85 запобігає інфекціям дихальних шляхів при астмі

ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ

61 Новий погляд на механізми патогенезу харчової алергії в дітей. Частина 1

С.В. Зайков, доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)
М.А. Ликова, докторка філософії в галузі медицини, лікарка-алерголог, Приватна медична клініка R+ (м. Київ)
А.Є. Богомолов, доктор медичних наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова



ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНІ З ТУЧНИМИ КЛІТИНАМИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Тучні клітини (ТК) були вперше описані в XIX столітті. Відтоді наші знання про їхню будову, функції й участь у патологічних процесах істотно розширилися [23, 27, 41, 42, 50]. Протягом останніх десятиліть сформувалося уявлення про низку хвороб, що пов'язані з біологією та функціонуванням ТК, які виступають основними ефекторами алергічних реакцій.

Їх активація зазвичай відбувається під впливом алергенів (харчові продукти, отрута перетинчастокрилих, латекс, антибіотики, пилок рослин, тощо), що призводить до дегрануляції та вивільнення медіаторів запалення, котрі запускають виражену гостру запальну відповідь [6, 7, 13]. Окрім цього, ТК беруть участь у процесах ангіогенезу, запалення й репарації тканин, модуляції вродженого та набутого імунітету, формуванні імунної толерантності й захисту організму від патогенів [43, 44]. Завдяки такій функціональній багатогранності ТК залучені до патогенезу багатьох захворювань, а саме: хвороби Крона, злоякісних новоутворень, автоімунної патології (синдром Гієна – Барре, синдром Шегрена, васкуліти, запальні артрити), розсіяного склерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальних аневризм, остеопорозу [20, 25, 27, 42, 44]. До того ж підвищене накопичення ТК спостерігається при хронічних інфекційних захворюваннях (паразитарні інвазії, туберкульоз, сифіліс), меланомах, хронічних хворобах нирок і печінки, а також у разі системної склеродермії [53].

КЛАСИФІКАЦІЯ РОЗЛАДІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ТК

У таблиці представлено сучасну класифікацію розладів, що асоціюються з порушеннями функції або проліферації ТК. Частина цих захворювань має клональну природу, що підтверджується наявністю мутацій у гені c-KIT (переважно D816V) та/або експресією CD25 на поверхні ТК, а відповідні маркери виявляються методами проточної цитометрії чи імуноцитохімії. Інша група становить спадкові розлади, які не обов'язково супроводжуються клональністю (наприклад, спадкова α-триптаземія – CαT – автосомно-домінантний стан, що може ускладнювати як клональні, так і неклональні розлади ТК). Також описано неклональні розлади, які не мають ані клональної природи, ані спадкової мутації (наприклад, алергічні, автоімунні, неопластичні хвороби, паранеопластичні синдроми й ідіопатична активація ТК).

Мастоцитоз охоплює гетерогенну групу хвороб, для котрих характерні проліферація й активація атипових ТК з ураженням різних органів і тканин [60]. Традиційно він поділяється на шкірний (ШМ) і системний (СМ) [61]. Ключовою відмінністю СМ від ШМ є інфільтрація ТК принаймні в одній позашкірній системі, що найчастіше виявляється в кістковому мозку [35, 60, 61]. Клінічні прояви мастоцитозу можуть істотно варіюватися від ізольованого ураження шкіри при ШМ до тяжких системних форм, пов'язаних з дисфункцією уражених органів [61]. Для встановлення діагнозу СМ застосовуються такі критерії: 1) основний критерій: наявність мультифокальних щільних інфільтратів ТК (>15 клітин/агрегат) у зразках кісткового мозку або іншої позашкірної тканини; 2) додаткові (малі) критерії: а) 25% інфільтрувальних ТК є атиповими або веретеноподібними; б) виявлення мутації KIT у кістковому мозку, периферичній крові або позашкірній тканині (можливі й інші мутації: TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, CBL, JAK2); в) експресія таких клональних маркерів ТК, як CD25 та/або CD2, що виявляється за допомогою імуноцитохімії чи проточної цитометрії; г) рівень сироваткової триптази >20 нг/мл (за відсутності іншого мієлоїдного новоутворення). Для підтвердження діагнозу СМ досить наявності основного й 1 з малих критеріїв або ≥3 малих критеріїв.

ШМ найчастіше розвивається в дітей і зазвичай має сприятливий прогноз [34]. Більшість випадків виникає у віці до 2 років, часто спостерігається спонтанна регресія, що відрізняє дитячі форми від дорослих, де частіше наявний зв'язок із системними хворобами кісткового мозку [48, 57]. Виділяють такі клінічні форми ШМ:

- макулопапулярний ШМ, що є найпоширенішим варіантом і проявляється гіперпігментованими вузликами, папулами чи макулами, найчастіше розташованими на тулубі;

ТАБЛИЦЯ. Класифікація хвороб, асоційованих з ТК [36]

Група хвороб	Форми
Мастоцитоз	
Шкірний мастоцитоз (ШМ)*	Дифузний ШМ; макулопапулярний мастоцитоз (пігментна кропив'янка); шкірна мастоцитома
Системний мастоцитоз (СМ)*	Індолентний СМ (включно з мастоцитозом кісткового мозку); тліючий СМ; агресивний СМ; СМ з асоційованим гематологічним новоутворенням; лейкемія ТК (включно з алейкемічною формою)
Неклональні розлади	Саркома ТК
Синдром активації ТК (САТК)	
Первинний клональний/моноклональний САТК (САКТК/САМТК)*	
Вторинний САТК	IgE-залежна алергопатологія; автоімунні хвороби; хронічні інфекції; паразитарні інвазії; неоплазії
Ідіопатичний САТК	Без установленої етіології
Комбінований розлад	Первинний розлад ТК + алергопатологія
Ідіопатична анафілаксія (ІА)	
ІА	Без виявлення очевидних алергенів (потрібно виключити алергію на α-Gal та інші невиявлені алергени)
ІА, асоційована з мастоцитозом кісткового мозку / клональністю*	
ІА, асоційована із САМТК та/або СαТ*	
Алергія на отруту перетинчастокрилих комах + розлади ТК	
Алергія на отруту, асоційована з мастоцитозом кісткового мозку / клональністю*	
Алергія на отруту, асоційована із САКТК та/або клональністю*	
Мастоцитоз кісткового мозку	
СαТ	Ізольований стан або поєднаний із САМТК/СМ/ІА
Комбіновані форми	Різні поєднання вищенаведених станів

*Примітка. * Патологія з доведеною клональністю (мутація D816V, або інші мутації, або експресія CD2/CD25).*

- шкірна мастоцитома, при якій утворюються 1-2 вузлики або бляшки;
- дифузний ШМ, що є найрідкіснішим і найтяжчим варіантом хвороби з дифузними потовщеними еритематозними висипами, везикулами й набряками [3].

У дітей діагноз ШМ зазвичай установлюється за типовими шкірними проявами. Водночас у дорослих ураження шкіри часто свідчить про СМ (переважно індолентної форми), тому обов'язковим є проведення біопсії кісткового мозку [34, 57, 58, 61]. Ознака Дар'є (формування пухиря у відповідь на механічне подразнення шкіри) присутня в більшості випадків ШМ, але її відсутність не виключає діагнозу [39].

СМ і задавнений СМ характеризуються виявленням мультифокальних щільних інфільтратів ТК у кількості ≥15 клітин/агрегат у зразках кісткового мозку або позашкірної тканини. До додаткових (малих) критеріїв належать:

- 25% ТК з атиповою (веретеноподібною) морфологією;
- мутація KIT D816V;
- експресія CD2/CD25 на ТК;
- рівень сироваткової триптази >20 нг/мл.

Для встановлення діагнозу СМ потрібна наявність основного + ≥1 малого критерію або ≥3 малих критеріїв [60].

В основу класифікації СМ покладено наявність ознак В (ступінь ураження ТК) й ознак С (наявність органної дисфункції). СМ поділяється на такі клінічні форми:

- індолентний СМ (ІСМ) – найпоширеніша форма хвороби з доброякісним перебігом;
- тліючий СМ (ТСМ);
- СМ з асоційованим гематологічним новоутворенням (СМ-АГН);
- агресивний СМ (АСМ);
- лейкемія ТК.

ІСМ і ТСМ характеризуються інфільтрацією ТК без клінічно значущої органної дисфункції. За появи ≥1 ознаки С діагностується або АСМ, або лейкемія ТК (≥20% ТК у мазку кісткового мозку). У пацієнтів з СМ-АГН водночас діагностується інше клональне гематологічне новоутворення (мієлоїдної або лімфоїдної природи) [14, 61].

Мастоцитоз кісткового мозку (МКМ) зазвичай розглядають як варіант індолентного захворювання, а АСМ, СМ-АГН і лейкемію ТК класифікують як задавнений СМ. При цьому існують додаткові діагностичні критерії для окремих варіантів мастоцитозу та тучноклітинної лейкемії.

ТСМ діагностується за таких умов:

- наявність усіх критеріїв СМ;
- присутність ≥2 ознак типу В:
- 30% ТК у кістковому мозку / позашкірних тканинах і рівень триптази >200 нг/мл;

- дисплазія/мієлопроліферація клітин нетучної лінії (не досягає діагностичних критеріїв гематологічного новоутворення);
- органомегалія (гепато-, сплено-, лімфаденопатія) без порушення функції цих органів.

СМ-АГН:
- відповідає критеріям СМ;
- одночасно відповідає критеріям окремого гематологічного новоутворення.

АСМ:
- відповідає критеріям СМ;
- наявна ≥1 з таких ознак органної дисфункції:
  – дисфункція кісткового мозку з цитопенією;
  – гепатомегалія з порушенням функцій печінки, портальною гіпертензією або асцитом;
  – остеолітичні ураження з патологічними переломами (не при остеопорозі);
  – пальпована спленомегалія з гіперспленізмом і цитопенією;
  – шлунково-кишкова інфільтрація ТК з мальабсорбцією.

Лейкемія ТК:
- відповідає критеріям СМ;
- наявна масивна інфільтрація кісткового мозку атиповими/незрілими ТК;
- 30% ТК у мазку кісткового мозку;
- 10% циркулювальних ТК у периферичній крові (крім алейкемічного варіанта).

Саркома ТК:
- не відповідає критеріям СМ;
- високозлоякісна пухлина з атиповими ТК;
- високий метастатичний потенціал клітин;
- симптоми активації ТК трапляються рідко (<20%);
- мутація KIT D816V виявляється в ~20% випадків.

Тучноклітинна саркома – це рідкісна пухлина, яка характеризується локалізованим інвазивним ростом, що складається переважно з ТК. При цьому в більшості випадків не спостерігається змін у кістковому мозку та не виявляються біомаркери СМ [45, 49, 52]. Цитологічно пухлина представлена ТК, які часто мають атипову морфологію. У недавньому дослідженні [49] мутація KIT D816V виявлена в ~20% випадків, однак навіть за її наявності хвороба демонструє стійкість до стандартних методів терапії. Захворювання має несприятливий прогноз, а більшість пацієнтів живе менш ніж 2 роки з моменту встановлення діагнозу.

Оскільки при мастоцитозі в патологічний процес можуть одночасно залучатися декілька органів, клінічна картина хвороби надзвичайно варіабельна. Найпоширенішими симптомами при цьому є свербіж, припливи, біль у животі, нудота, блювання, діарея, кістковий біль [37, 55]. Шкірні прояви можуть спостерігатися як за ШМ, так і за СМ, коливаючись від локального до генералізованого ураження шкіри. Інші симптоми мастоцитозу охоплюють слабкість, утому, артралгію, міалгію, нічну пітливість, а при його прогресуванні – органну дисфункцію, проявами якої стають остеоліз, лімфаденопатія, спленомегалія, гепатомегалія, цитопенія, мальабсорбція. Можливий і розвиток нейропсихічної симптоматики, зокрема депресії, тривожності, дратівливості, перепадів настрою [26].

МКМ – це варіант ІСМ, який характеризується клональною проліферацією ТК виключно в кістковому мозку, без ознак інфільтрації інших органів або тканин. Особливістю МКМ є те, що він часто асоціюється з анафілаксією, оскільки її частота при МКМ перевищує 90% випадків, що значно більше, ніж при ІСМ (20-49% спостережень) або в загальній популяції (0-2%) [66]. Зазвичай пацієнти з МКМ не мають шкірних проявів хвороби. Біопсія кісткового мозку при цьому може демонструвати дуже незначне або відсутнє утворення агрегатів ТК, що робить діагностику складною. Для виявлення МКМ потрібне ретельне імунофарбування зразків кісткового мозку, оскільки морфологічний аналіз без застосування маркерів може бути непоказовим [54].

Можливі такі категорії морфологічних знахідок у кістковому мозку при розладах ТК:
1) класичні агрегати ТК – типові для СМ;
2) диспергувані атипові ТК без агрегатів, з незвичайною морфологією або експресією CD25/CD2 – характерно для МКМ;
3) субклінічні зміни, що відповідають критеріям синдрому активації ТК (САТК);
4) варіант норми.

Зазвичай клінічний перебіг МКМ неактивний, однак у деяких пацієнтів можливі такі прояви, як анафілаксія на отруту перетинчастокрилих або безпричинний остеопороз [67].

Анафілаксія є одним з найсерйозніших ускладнень СМ. За деякими даними, її частота сягає до 49% випадків, найчастіше при ІСМ [11]. Тригерами є фізичне навантаження, певні харчові продукти, лікарські засоби, укуси перетинчастокрилих; однак у частини пацієнтів анафілаксія виникає без чітко встановленого тригера (ідіопатична анафілаксія – ІА). При цьому часто саме незрозуміла анафілаксія стає першою клінічною ознакою, яка спонукає до ретельного обстеження з метою виявлення патології ТК [51].

ІА й ідіопатична активація ТК. ІА – це стан, що характеризується рецидивними епізодами анафілаксії без установленого зовнішнього тригера [29, 33]. У розвитку цих реакцій можуть брати участь як ТК, так і базофіли. У 30-60% випадків анафілаксія в дорослому віці класифікується як ідіопатична, тоді як у дітей – до 10% спостережень. Найчастіше ІА трапляється в осіб жіночої статі та пацієнтів з атопічними хворобами. ІА було описано понад 40 років тому. Відтоді розроблено її клінічну класифікацію та підходи до терапії. Зазвичай ІА супроводжується залученням ≥2 органних систем (серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової). Типові її симптоми охоплюють кропив'янку, ангіоневротичний набряк губ

або язика, хрипи, блювання, діарею, порушення свідомості чи непритомність. Перед установленням діагнозу ІА треба обов'язково виключити сенсибілізацію до α-Gal (відстрочена алергія на м'ясо ссавців), первинні розлади ТК та соматоформні розлади [30, 41, 47, 50]. Летальні наслідки при ІА трапляються рідко, проте зафіксовані в літературі.

У багатьох випадках складно провести чітке розмежування між ІА й ідіопатичною активацією ТК. Особливостями її клінічного перебігу є розвиток у молодих чоловіків з гіпотензією чи непритомністю без шкірних (кропив'янки або ангіоневротичного набряку) симптомів. При цьому в більшості пацієнтів з ІА спостерігаються саме шкірні (кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк) прояви хвороби [21]. Диференційна діагностика проводиться з дисфункцією голосових зв'язок, синдромами, що супроводжуються гіперемією (карциноїдний синдром, феохромоцитома, VIP-секретувальні пухлини), вазовагальною непритомністю, панічними атаками, отруєннями, серцево-легеневими хворобами.

Реакції на отруту перетинчастокрилих і розлади ТК. Алергія на отруту перетинчастокрилих комах (оси, бджоли) може провокувати тяжкі, потенційно фатальні системні реакції [9]. Відомо, що в пацієнтів з СМ і САТК ризик розвитку тяжких реакцій на укуси цих комах значно підвищений. Тому своєчасне виявлення патології ТК у таких пацієнтів має важливі клінічні наслідки. Додатковими факторами ризику стають супутнє приймання β-блокаторів або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Анафілаксія на отруту перетинчастокрилих (особливо розвиток гіпотензії/непритомності) часто свідчить про клональний розлад ТК [8, 9]. У таких ситуаціях рекомендується рутинний скринінг на патологію ТК [8, 64]. За даними P. Bonadonna та співавт. [9], алергія на отруту перетинчастокрилих є найпоширенішою алергічною реакцією в пацієнтів з первинною активацією клональних ТК. Частота її в пацієнтів з патологією ТК становить 7,9%, що значно вище, ніж у загальній популяції [8, 64]. Цікаво, що при АСМ алергія на отруту трапляється рідше, але причина цього явища наразі не з'ясована.

Без відповідного лікування до 97,5% пацієнтів з патологією ТК мають повторні системні реакції на отруту перетинчастокрилих, близько 90% з них – тяжкі [64]. Проте скринінг на алергію на отруту перетинчастокрилих не потрібно проводити за відсутності симптомів реакцій на укуси комах. Пацієнтам з підтвердженою ІА слід визначити IgE до екстрактів і компонентів отрути бджоли й оси або виконати прик-тести з відповідними алергенами [40]. Згідно з дослідженнями клінічно значущою нижньою межею рівня sIgE до отрут є >0,17 кU/l [5, 64]. При цьому пацієнтам з СМ і алергією на отруту показано довічну алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) [5, 6, 56]. Хоча побоювання щодо безпеки АСІТ у цієї групи пацієнтів існують, переваги переважають потенційні ризики розвитку побічних реакцій на алергени [5, 6].

САТК зазвичай супроводжується масивними ураженнями, які можуть локалізуватися практично в будь-якому органі – кістках, печінці, селезінці або лімфатичних вузлах [49]. САТК – це група розладів, для котрих характерні епізодичні симптоми дегрануляції ТК з вивільненням відповідних медіаторів [62]. У разі САТК спостерігається патологічне накопичення ТК у тканинах та/або аномальне вивільнення медіаторів ТК. За механізмом розвитку САТК [1, 28, 63, 64] поділяють на:

- первинний – клональний, який охоплює СМ і його варіанти, ШМ, синдром активації клональних/моноклональних ТК (САКТК/САМТК);
- вторинний – неклональний (алергопатологія, автоімунні процеси, інфекції, неоплазії);
- ідіопатичний – без чітко визначеної етіології.

Діагностичні критерії САТК було запропоновано 2012 року й актуалізовано 2019 року [63]. Для встановлення діагнозу САТК мають бути виконані всі три критерії:

1. Наявність гострих і рецидивних симптомів дегрануляції ТК з ураженням ≥2 органних систем:

- шкіри (почервоніння, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк);
- шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея, біль у животі);
- органів дихання (задишка, хрипи, стридор);
- серцево-судинної системи (гіпотензія, тахікардія);
- нейропсихіатричної сфери (непритомність).

2. Підвищення медіаторів ТК (найчастіше рівня триптази):

- значуще підвищення рівня триптази за формулою: базальний рівень × 1,2 + 2 нг/мл;
- зразок крові треба брати в межах 4 годин від початку симптомів.

3. Позитивна відповідь на лікування, спрямоване на стабілізацію ТК або блокаду їхніх медіаторів:

- антигістамінні препарати;
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів;
- стабілізатори мембран ТК;
- ацетилсаліцилова кислота чи інші нестероїдні протизапальні препарати.

Сучасна класифікація САТК пропонує виділяти:

1) первинний клональний/моноклональний САТК, який:

- не відповідає критеріям СМ;
- відповідає критеріям САТК;
- характеризується клональністю (мутацією KIT D816V (>80% випадків) або експресією CD2/CD25);

2) вторинний САТК, який:

- не відповідає критеріям СМ;
- відповідає критеріям САТК;
- не характеризується клональністю;
- має пускові фактори: алергопатологія, автоімунні хвороби, інфекції, пухлини;

3) комбінований розлад, для котрого характерне поєднання клональної активації ТК та супутньої алергопатології.

При визначенні в пацієнта САТК потрібно ретельно виключати такі стани, як спадковий/набутий ангіоневротичний набряк, гіпереозинофільний синдром, нейроендокринні пухлини (гастринома, ВІПома, медулярна карцинома щитоподібної залози, феохромоцитома, карциноїдний синдром), ендокринні розлади (хвороби надниркових залоз, гіпотиреоз), токсичні, інфекційні, судинні, метаболічні, запальні та неопластичні захворювання.

СαТ – це найпоширеніша причина підвищеного базового рівня триптази в сироватці крові. Для СαТ характерний підвищений базальний рівень триптази >8 нг/мл, зумовлений підвищеною продукцією про-α-триптази, а не активацією ТК. Цей стан має автосомно-домінантний тип спадковості з поширеністю в загальній популяції на рівні 5%. Підвищення базальної триптази >11,4 нг/мл трапляється в 4-6% представників популяції, але при цьому в пацієнтів слід виключати ниркову недостатність, інфекції, мієлопроліферативні хвороби, первинні розлади ТК. Гени триптази локалізовані на хромосомі 16. TPSAB1 кодує α- або β-триптазу, а TPSB2 – β-триптазу [31]. При СαТ у пацієнтів спостерігається збільшене число копій TPSAB1, що призводить до підвищеної експресії α-триптази.

У процесі розвитку СαТ формуються тетрамери α/β-триптази, які активують рецептори EMR2 (CD312), що відповідають за підвищення проникності судин і набряки, а також PAR2 (F2RL1) – медіатори запалення. Крім того, триптаза може активувати анафілатоксини, стимулювати систему комплементу, а також впливати на зсідання крові [22, 32, 50]. СαТ асоціюється з тяжкими анафілактичними реакціями, особливо при алергії на отруту перетинчастокрилих, а також посиленням симптомів у разі СМ і САТК [66].

Слід зазначити, що пацієнти із СαТ можуть мати різноманітні симптоми, як-от кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, гіперемія, синдром подразненого кишківника, неврологічні, легеневі, серцево-судинні, шлунково-кишкові, шкірні та психіатричні симптоми [31]. Основними методами корекції цього стану є призначення як базисної терапії антигістамінних препаратів або омалізумабу, ефективність якого (>90% пацієнтів демонструють поліпшення) доведена для контролю симптомів кропив'янки й анафілаксії [52]. При цьому найменш чутливими до терапії є такі симптоми, як гіпермобільність суглобів і діарея.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ТК

Основний підхід до лікування неагресивних форм мастоцитозу полягає, зважаючи на індивідуальні потреби пацієнта, в уникненні тригерів, контролі симптомів, зумовлених активацією ТК, цільовому пригніченні медіаторів. Препаратами першої лінії для контролю свербежу та припливів є антигістамінні H_1-блокатори, а також антигістамінні H_2-блокатори – для лікування шлунково-кишкових симптомів, як-от біль у животі, спазми, диспепсія та діарея [17, 18, 41, 51, 59]. Як додаткові препарати можливе застосування інгібіторів протонної помпи, кромонів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, ацетилсаліцилової кислоти, яка може застосовуватися навіть за тяжких форм хвороби, проте варто враховувати при її тривалому прийманні ризик активації ТК та токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт [13, 51, 65]. За обмеженого ураження шкіри при ШМ ефективним є застосування топічних кортикостероїдів. У тяжчих випадках можливе призначення системних кортикостероїдів. Якщо ШМ виявляється резистентним до кортикостероїдів, альтернативним методом є ультрафіолетова фототерапія [10]. Застосування біологічної терапії, зокрема омалізумабу, розглядається індивідуально у складних випадках [2, 4, 12, 15, 16, 19, 30, 38, 46].

Для профілактики розвитку анафілаксії пацієнтам з мастоцитозом рекомендовано мати при собі автоін'єктор з епінефрином. Для усунення підгострих симптомів після усунення гострих проявів анафілаксії додатково застосовують H_1-гістаміноблокатори та пероральні кортикостероїди [24, 41, 47, 51, 65]. У разі рецидиву анафілаксії застосування омалізумабу (анти-IgE-антитіло) демонструє значне покращення контролю симптомів і підвищення якості життя [2, 4, 12, 15, 16, 19, 30, 38, 46]. При прогресивних/агресивних формах СМ призначають інгібітори тирозинкінази, активні проти KIT D816V. Роль трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у разі СМ досі чітко не визначена, оскільки немає проспективних досліджень, які б однозначно встановлювали показання до трансплантації.

Отже, мастоцитоз, САТК, ІА та СαТ є серйозними клінічними станами, які можуть лежати в основі рецидивних тяжких алергічних реакцій. Сучасними підходами для підтвердження відповідного діагнозу є визначення специфічних біомаркерів (зокрема триптази) та морфологічні дослідження шкіри, кісткового мозку, тканинних біоптатів. У лікуванні цих станів дедалі ширше застосовуються біологічні препарати та цільові інгібітори, що дає змогу значно покращити якість життя пацієнтів і контролювати клінічні прояви хвороб, асоційованих з ТК.

Список літератури – в редакції.

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО ВИСИПУ

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Медикаментозна алергія залишається актуальною проблемою та потребує постійного оновлення підходів до діагностики й лікування. Відсутність уніфікованих протоколів ведення пацієнтів з реакціями гіперчутливості до лікарських засобів (РГЛЗ) ускладнює надання медичної допомоги.

Аспекти цієї проблеми було представлено в доповіді **Інни Володимирівни Гогунської**, докторки медичних наук, професорки, провідної наукової співробітниці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), на Міжнародному міждисциплінарному конгресі «Ефективність і безпечність лікарських засобів: стандарти діагностики та лікування» в межах проєкту «Життя без алергії. International».

РГЛЗ являють собою широкий спектр патологічних станів, кожен з яких має власні клінічні прояви, механізми розвитку та підходи до лікування [1]. Вони класифікуються за часом виникнення. Негайні (гострі) РГЛЗ охоплюють кропив'янку, ангіоневротичний набряк та/або анафілаксію, що виникають майже завжди протягом першої години з моменту вживання ліків. Відтерміновані (пізні) реакції виникають пізніше ніж через 6 годин, переважно через 24 години після приймання препарату.

У 2023 році Європейська академія алергії та клінічної імунології (EAACI) представила оновлену класифікацію реакцій гіперчутливості, яка розподіляла медикаментозні реакції на запальні / керовані імунною системою (з підтипами, регульованими антитілами та клітинами) й реакції з прямою відповіддю на хімічні речовини. Проте на конгресі EAACI 2025 було представлено нову, ще більш деталізовану номенклатуру реакцій на ліки, яка готується до публікації (рис. 1).

Диференційна діагностика алергічного висипу є критично важливою для визначення правильної тактики лікування [1]. Під час оцінювання пацієнта з висипом потрібно звертати увагу на характерні ознаки при маніфестації, що допомагають розрізнити різні типи шкірних реакцій (табл.).

Підозрювати тяжку відтерміновану РГЛЗ можна при клінічних ознаках, які вказують на потенційно небезпечний перебіг хвороби [2]:

- виражене залучення обличчя;
- атипові вогнища ураження;
- бульозні ураження;
- розповсюджена темно-червона еритема;
- значний пустульоз;
- болючість шкіри;
- залучення слизових оболонок;
- генералізована лімфаденопатія;
- підвищений рівень ферментів печінки;
- лабораторні ознаки ураження нирок;
- температура тіла >38,5 °C;
- зміни в загальному аналізі крові (анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, нейтрофілія, еозинофілія);
- гіпокомплементемія;
- гепатит, нефрит, пневмоніт.

ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ І ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

На окрему увагу заслуговує взаємодія вірусних інфекцій і медикаментів у розвитку РГЛЗ. При інфекції вірусом Епштейна – Барр (інфекційний мононуклеоз) призначення ампіциліну або амоксициліну може спричинити генералізований макулопапульозний висип. Подібна реакція може виникати й у хворих на цитомегаловірусну інфекцію [3].

При ВІЛ-інфекції сульфаніламіди (триметоприм/сульфаметоксазол) частіше спричиняють синдром Стівенса – Джонсона. Віруси герпесу людини 6-го та 7-го типів асоціюються з DRESS-синдромом, найчастішими препаратами-тригерами при цьому є протиепілептичні засоби (фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин), алопуринол і сульфаніламіди. DRESS-синдром також часто зумовлює реактивацію вірусу простого герпесу [4].

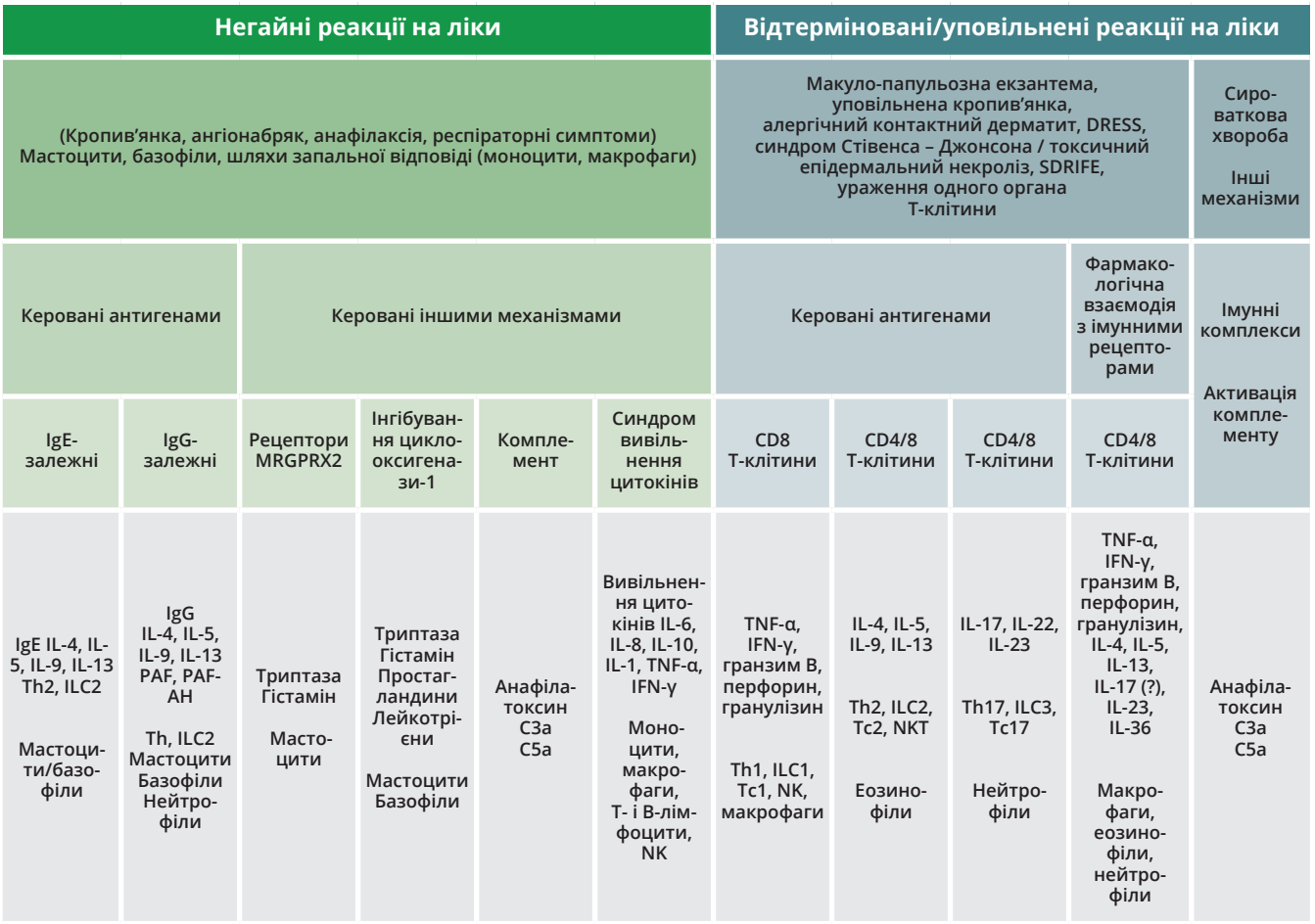


Рис. 1. Нова номенклатура реакцій на ліки (матеріали з конгресу EAACI 2025, робота готується до публікації)

ТАБЛИЦЯ. Типові клінічні прояви шкірних РГЛЗ

Нозологія	Характерні ураження	Місця ураження	Інші ознаки	Діагностичні тести
Кропив'янка	Уртикарний висип	Одиничні або розповсюджені елементи	Часто разом з ангіоневротичним набряком, може передувати анафілаксії	Клінічно, тривалість висипу
Ангіоневротичний набряк	Глибокий набряк дерми	Зазвичай обличчя, рідше геніталії та кінцівки. Часто асиметричний	Часто разом із кропив'янкою, може передувати анафілаксії. Набряк гортані та надгортанника може призводити до дихальної обструкції (стридору)	Клінічно
Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз	Темно-червоні плями та пласкі атипові мішеноподібні ураження з пухирями	Ізольовані або зливні ураження	Продромальні симптоми – гарячка, симптоми з боку верхніх респіраторних органів. Зазвичай системні симптоми, залучення слизових оболонок	Клінічно, гістологічно
Генералізовані бульозні фіксовані медикаментозні висипання	Еритематозні, добре окреслені плями/бляшки з пухирями	Розповсюджені ураження з великими ділянками незалученої шкіри	Немає системних симптомів, можуть залучатися слизові оболонки	Клінічно
Гострий генералізований екзантематозний пустульоз	Пустули на набряках і еритемі	Починається з обличчя або інтертригінозних ділянок, швидко розповсюджується	Лихоманка, лейкоцитоз, нейтрофілія, транзиторні біохімічні зміни ниркових показників	Клінічно, бакпосів (пустули стерильні), загальний аналіз крові
Васкуліт	Пурпурні папули	Переважно нижні кінцівки	Можливі залучення внутрішніх органів і системні симптоми, некроз уражень	Клінічно, гістологічно

ДІАГНОСТИКА РГЛЗ

Діагностика медикаментозної алергії ґрунтується на комплексному підході, який охоплює збір анамнезу, використання опитувальника, шкірні та провокаційні тести. Алгоритм діагностики передбачає послідовне оцінювання можливості алергії на ліки та вибір відповідних методів обстеження (рис. 2).

Провокаційний тест на медикаментозну гіперчутливість є золотим стандартом у діагностиці РГЛЗ. Згідно з позиційним документом EAACI/ENDA 2023 року [5] провокаційний тест на ліки – це контрольоване введення препарату з метою діагностики реакцій гіперчутливості. Важливо розуміти, що тест відтворює симптоми після контакту з препаратом, але не визначає механізм реакції.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Реакції гіперчутливості можуть виникати на широкий спектр ЛЗ, включно з біологічними препаратами, які дедалі ширше застосовуються. Алгоритм ведення пацієнта з реакцією гіперчутливості на моноклональні антитіла залежить від типу та тяжкості проявів [6].

Кропив'янка є одним з найпоширеніших проявів медикаментозної алергії, тому питання ефективного лікування цього стану заслуговує на окрему увагу. Міжнародні настанови чітко визначають місце антигістамінних препаратів у терапії кропив'янки та критерії вибору оптимального препарату. Згідно з міжнародною настановою EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 року основою терапії кропив'янки є H_1-антигістамінні препарати другого покоління [7] (рис. 3).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Неседативні H_1-антигістамінні препарати другого покоління слід застосовувати щодня для запобігання виникненню пухирів і ангіоневротичного набряку, а не за потреби. Це підтверджується їхнім профілем безпеки (доступні дані про безпеку протягом кількох років безперервного використання), результатами рандомізованих контрольованих досліджень і досліджень у реальному житті.

Сучасні H_1-антигістамінні препарати другого покоління мають мінімальний седативний ефект або не мають його взагалі, не мають антихолінергічних ефектів. Більшість H_1-антигістамінних препаратів другого покоління було протестовано спеціально для кропив'янки, і дані підтверджують ефективність використання біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину, лоратадину та рупатадину.

Рекомендовано збільшити дозу H_1-антигістамінного препарату другого покоління до 4 разів у пацієнтів із хронічною кропив'янкою, котрі не реагують на стандартні дози, як лікування другої лінії, перш ніж розглядати інші методи терапії. Кілька досліджень підтверджують користь використання чотириразових стандартних доз біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину та рупатадину.

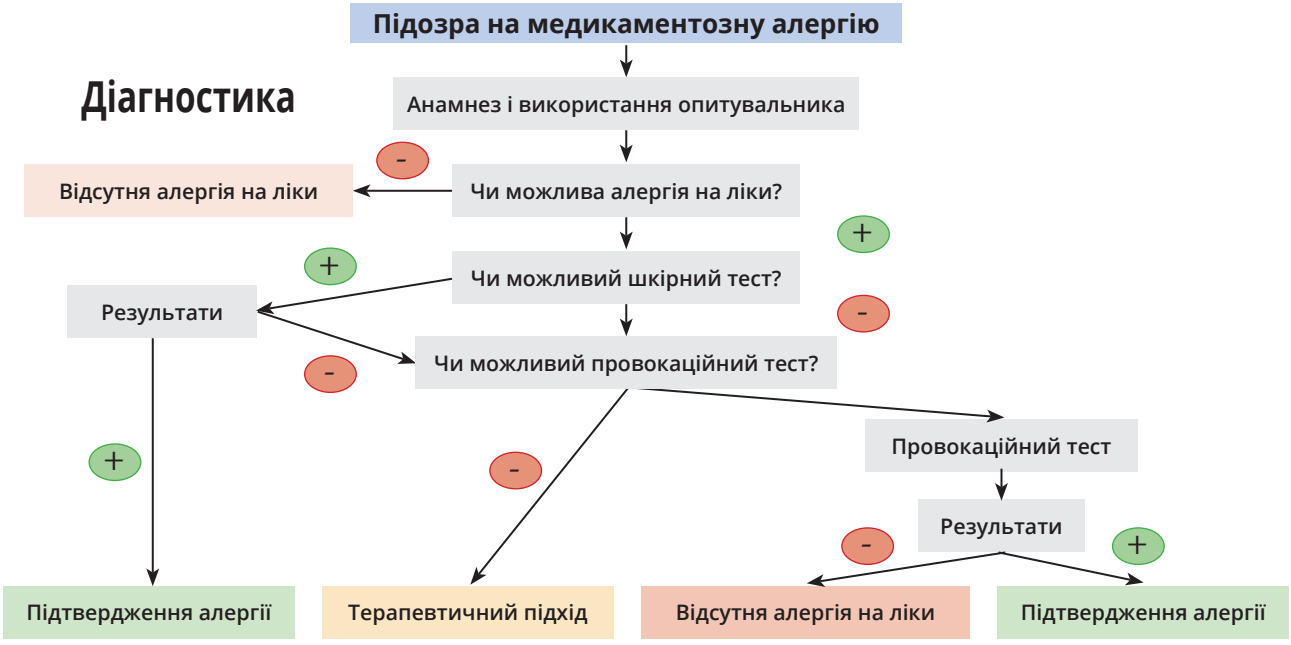


Рис. 2. Алгоритм дій за підозри на медикаментозну алергію

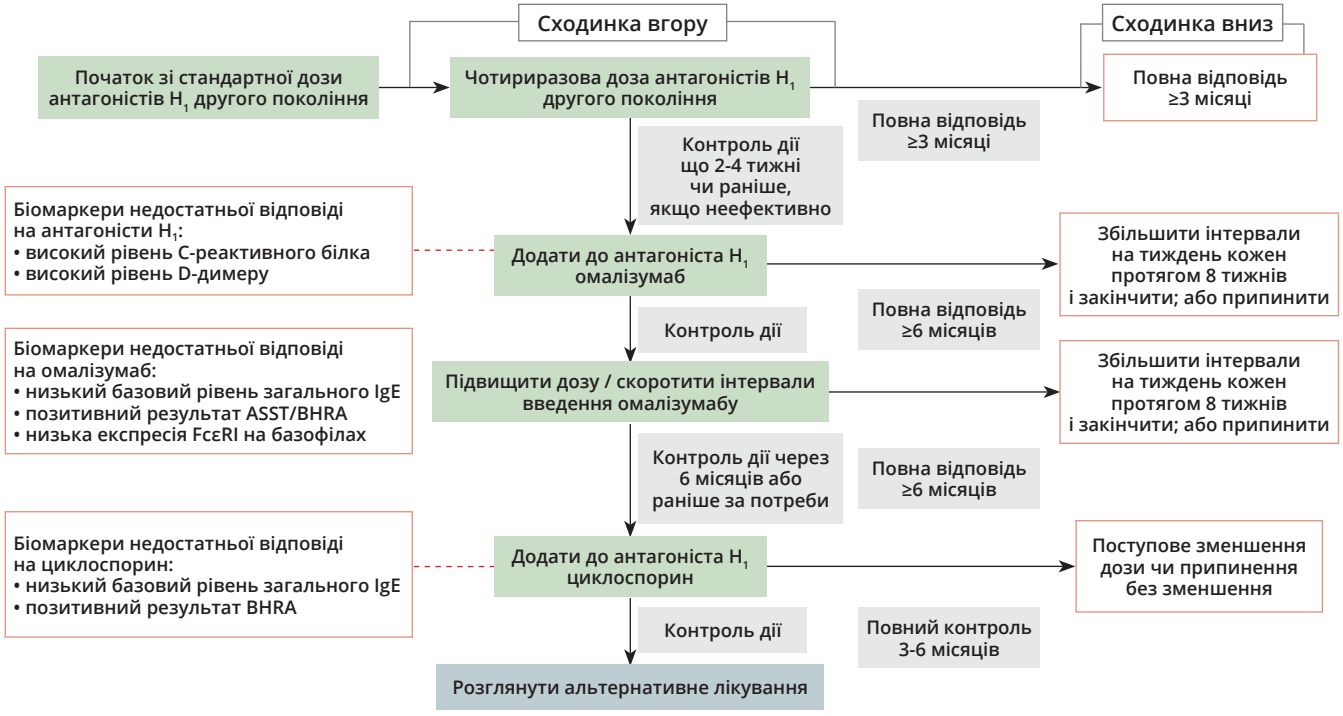


Рис. 3. Алгоритм лікування кропив'янки

Примітки: ASST – шкірний тест з автологічною сироваткою; BHRA – тест на вивільнення гістаміну базофілами.

ВАЖЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- Не рекомендовано використовувати різні H_1-антигістамінні препарати одночасно.
- У документі GA²LEN наполегливо рекомендовано не використовувати H_1-антигістамінні препарати першого покоління при алергії в дорослих і особливо в дітей. Цю думку поділяє ініціатива ARIA.

БІЛАСТИН: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Оригінальний біластин (Ніксар®) є неседативним антигістамінним препаратом другого покоління, що включено до Переліку оригінальних (інноваційних) лікарських засобів, зареєстрованих в Україні [8]. Біластин продемонстрував високу ефективність у лікуванні сезонного й цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки [9].

Селективність до H_1-гістамінових рецепторів

Одним із ключових факторів ефективності антигістамінних препаратів є їхня селективність до H_1-гістамінових рецепторів. Біластин показав найвищу селективність серед досліджуваних препаратів другого покоління [9].

Висока спорідненість біластину до H_1-рецепторів забезпечує виражену антигістамінну активність за мінімального впливу на інші рецептори, що зменшує ризик небажаних ефектів.

Біластин продемонстрував у спостереженнях *in vitro* найвищу здатність зв'язуватися з H_1-гістаміновими рецепторами порівняно з іншими антигістамінними препаратами другого покоління [10]. У дослідженнях на тканинах мозочка морської свинки біластин показав зв'язування з H_1-рецепторами в 3,2 раза сильніше, ніж цетиризин, і в 5,6 раза сильніше, ніж фексофенадин.

В експериментах на ізольованій кишці морської свинки для блокування гістамінової реакції біластину потрібна була у 8 разів менша концентрація, ніж цетиризину, і в 3 рази менша, ніж фексофенадину.

Порівняльна ефективність збільшених доз у разі кропив'янки

У клінічних дослідженнях порівняльної ефективності збільшених доз неседативних антигістамінних препаратів у пацієнтів із хронічною кропив'янкою біластин мав найліпші результати. При збільшенні дози до чотириразової (80 мг 1 раз на день) позитивний відгук на терапію спостерігався в 60,0% пацієнтів, що значно перевищувало ефективність левоцетиризину 20 мг (21,7%) і дезлоратадину 20 мг (27,1%) [27] (рис. 4).

Вплив на H_1-рецептори головного мозку

За результатами досліджень охоплення гістамінових H_1-рецепторів мозку різними антигістамінними препаратами, біластин можна класифікувати як неседативний препарат, адже він мав нульовий показник (при охопленні H_1-рецепторів на ≤20%,

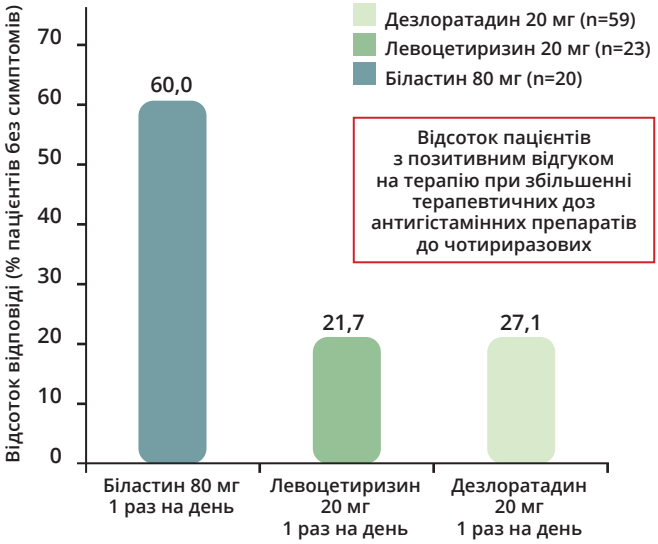


Рис. 4. Ефективність підвищених доз неседативних антигістамінних препаратів у пацієнтів із хронічною кропив'янкою

в одночасно проведеному тесті когнітивних функцій не було виявлено порушення працездатності) [12] (рис. 5).

Відсутність проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр

Біластин має молекулярну масу 463,6 Да, що перевищує критичний поріг у 450 Да для пасивної дифузії крізь гематоенцефалічний бар'єр [13]. Дослідження з позитронно-емісійною томографією показали, що біластин не проникає в мозок і не спричиняє седативного ефекту [12].

Препарат характеризувався сонливістю на рівні плацебо в пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом. У порівняльному дослідженні показник сонливості при застосуванні біластину 20 мг становив 3,7%, що практично не відрізнялося від плацебо (3,2%) і було значно нижчим, аніж у разі застосування цетиризину 10 мг (6,9%) [14]. Біластин відповідає поточним рекомендаціям ARIA застосовувати неседативні H_1-антигістамінні препарати [8, 15].

Профіль безпеки

Біластин характеризується сприятливим профілем безпеки та відсутністю потреби в корекції дози в пацієнтів з порушенням функції нирок, печінковою недостатністю й осіб похилого віку.

95% препарату виводиться в незміненому вигляді, що свідчить про мінімальний метаболізм. Біластин не індукував і не пригнічував активність ізоферментів CYP450, що знижує ризик лікарських взаємодій при одночасному прийманні з іншими препаратами.

Психомоторні функції після приймання біластину 20 мг і алкоголю 1 раз на день перебували на тому

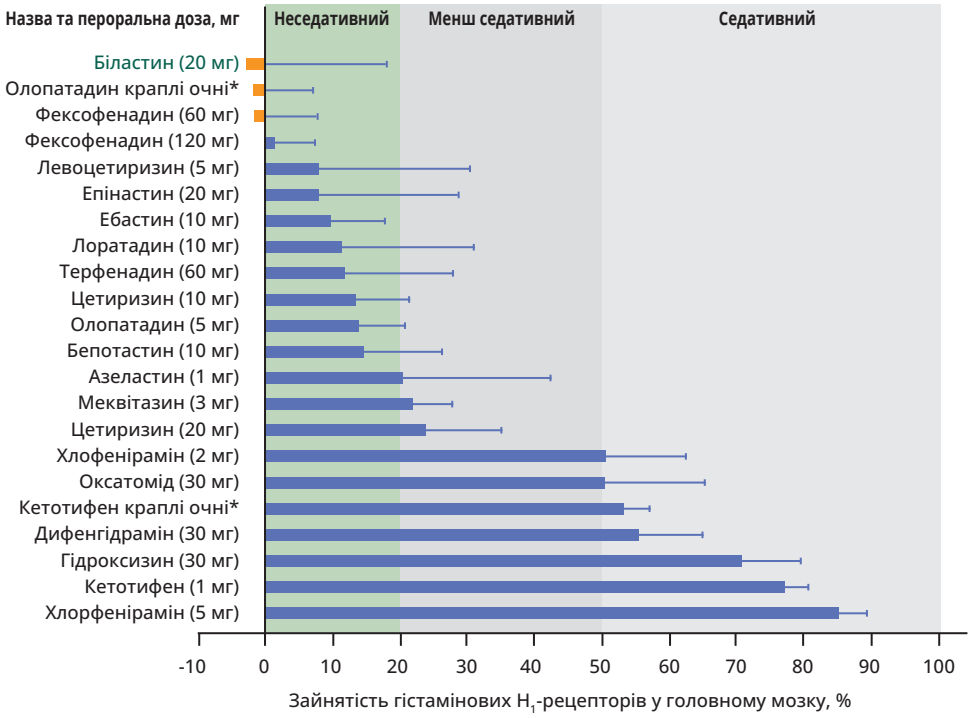


Рис. 5. Охоплення гістамінових H_1-рецепторів головного мозку різними антигістамінними препаратами та класифікація за седативною дією

Зайнятість гістамінових H_1-рецепторів (H1RO) у головному мозку різними антигістамінними препаратами та класифікація за седативною дією представлені як середнє значення ± стандартне відхилення вимірювань за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з докселіном після одноразового перорального прийому, застосування очних крапель* або внутрішньовенного введення препаратів (дані були отримані кількома дослідницькими групами). Антигістамінні препарати можна класифікувати на неседативні, малоседативні та седативні групи на основі H1RO і середньої концентрації препаратів у плазмі крові, виміряної під час ПЕТ.

Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. Int. J. Mol. Sci. 2019.

самому рівні, що й після одночасного застосування алкоголю та плацебо; це підтверджує відсутність негативного впливу на когнітивні функції навіть за випадкового вживання алкоголю.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІЛАСТИНУ

Висока селективність забезпечує швидке й ефективне блокування опосередкованих гістаміном симптомів, тоді як відсутність центральної дії дає пацієнтам змогу зберігати повну працездатність, концентрацію уваги та вести активний спосіб життя без обмежень, пов'язаних із сонливістю.

В Україні оригінальний біластин доступний під торговою назвою Ніксар® у дозуваннях:

- Ніксар® 10 мг – показаний дітям віком від 6 до 11 років з масою тіла не менш ніж 20 кг;
- Ніксар® 20 мг – показаний дорослим і дітям віком від 12 років.

Біластин ефективно застосовується для усунення симптомів сезонного й цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в дозі 1 таблетка на день, забезпечуючи 24-годинну ефективність [16].

СИСТЕМНЕ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ РГЛЗ

Вертаючись до уповільнених реакцій гіперчутливості до ліків, також варто згадати тяжкі, життєзагрозливі стани, які потребують інтенсивної системної терапії. До таких належать синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Існують різні підходи до системного лікування тяжких РГЛЗ, однак бракує уніфікованих протоколів ведення таких пацієнтів. Наявні варіанти лікування здебільшого представлені у вигляді поодиноких клінічних випадків або серій клінічних спостережень, а наявна доказова база переважно ґрунтується на думці експертів і консенсусних рекомендаціях [17, 18].

Для системного лікування синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу розглядаються такі можливі варіанти:

- плазмаферез;
- застосування циклоспорину (імуносупресант, який є інгібітором активації кальциневрину Т-лімфоцитів);
- застосування блокаторів фактора некрозу пухлин-α (наприклад, інфліксимабу – одного з п'яти препаратів цієї групи, схвалених Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів);
- нормальний людський імуноглобулін;
- системні глюкокортикостероїди.

ВИСНОВКИ

Медикаментозна алергія залишається важливою клінічною проблемою, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування.

Оновлена номенклатура реакцій на ліки, представлена на конгресі EAACI 2025, дає змогу ліпше розуміти патогенетичні механізми РГЛЗ й обирати оптимальну терапевтичну тактику. Диференційна діагностика ґрунтується на ретельному аналізі клінічних проявів, часових характеристик розвитку реакції та результатів діагностичних тестів.

У лікуванні кропив'янки як одного з проявів медикаментозної алергії головна роль відводиться H_1-антигістамінним препаратам другого покоління. Серед них біластин (Ніксар®) займає особливе місце завдяки високій селективності до H_1-рецепторів, відсутності проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, доведеній клінічній ефективності та сприятливому профілю безпеки. Препарат відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям EAACI/ARIA й може розглядатися як препарат вибору для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки різної етіології.

Література

1. Brockow K., Ardern-Jones M.R., Mockenhaupt M., et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019; 74 (1): 14-27. doi: 10.1111/all.13562. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30028512.
2. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. Allergy. 2020; 75 (6): 1300-1315. doi: 10.1111/all.14122. PMID: 31749148.
3. Vrysis C., Katsarou A., Lytras T., Katsikas K., Falagas M.E. Rash associated with antibiotic administration in patients with infectious mononucleosis: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2025 Sep; 44 (9): 2183-2196. doi: 10.1007/s10096-025-05189-3. Epub 2025 Jun 13. PMID: 40512251.
4. Descamps V., Valance A., Edlinger C., et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Arch. Dermatol. 2001; 137 (3): 301-304. PMID: 11255328.
5. Barbaud A., Garvey L.H., Torres M., et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024 Mar; 79 (3): 565-579. doi: 10.1111/all.15996. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38155501.
6. Yang B.C., Castells M. Medical algorithm: diagnosis and treatment of drug hypersensitivity reactions to biologicals. Allergy. 2020; 75 (12): 3293-3296. doi: 10.1111/all.14432. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32496608.
7. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77 (3): 734-766. doi: 10.1111/all.15090. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34536239.
8. Державний експертний центр МОЗ України. Перелік оригінальних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 2025 рік.
9. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther. Clin. Risk Manag. 2016; 12: 585-597. doi: 10.2147/TCRM.S105189. PMID: 27110120; PMCID: PMC4835134.
10. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerárity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. Drugs R. D. 2005; 6 (6): 371-384. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005. PMID: 16274260.
11. Sánchez-Borges M., et al. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine updosing in patients with chronic urticaria. World Allergy Organization Journal. 2014; 7: 33. Available at: http://www.waojournal.org/content/7/1/33.
12. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.-Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 213. doi: 10.3390/ijms20010213.
13. Pardridge W.M. Drug transport across the blood-brain barrier. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32 (11): 1959-1972. doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.
14. Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R., Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28 (1): 121-130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22077106.
15. Brožek Jan L., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines: Revision Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 126 (3): 466-476.
16. Державний реєстр лікарських засобів України. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар®.
17. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P., et al. U.K. guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults. British Journal of Dermatology. 2016; 174 (6): 1194-1227. doi: 10.1111/bjd.14530.
18. Chang H.-C., Wang T.-J., Lin M.-H., Chen T.-J. A review of the systemic treatment of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Biomedicines. 2022; 10: 2105. doi: 10.3390/biomedicines10092105.

Конфлікт інтересів: *на початку доповіді професорка І.В. Гогунська повідомила про конфлікт інтересів (є спікеркою та консультанткою компанії Berlin-Chemie Menarini).*

ВИЗНАЧЕННЯ АНАФІЛАКСІЇ, ОГЛЯД І КЛІНІЧНИЙ ІНСТРУМЕНТ ПІДТРИМКИ: КОНСЕНСУСНИЙ ДОКУМЕНТ 2024 РОКУ – ПРОЄКТ GA²LEN

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Консенсусний документ був розроблений міжнародною експертною групою під егідою проєкту GA²LEN і містить основні положення щодо сучасного розуміння, діагностики та лікування анафілаксії. Звіт є результатом співпраці 46 експертів, представників 31 медичної та 15 пацієнтських організацій і має на меті уніфікувати підходи до діагностичних критеріїв анафілаксії, покращити її розпізнавання в різних клінічних умовах.

БЛОК 1. КОНСЕНСУСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АНАФІЛАКСІЇ

Анафілаксія – це серйозна алергічна реакція (реакція гіперчутливості), яка може швидко прогресувати та призвести до смерті. Вона може залучати шкіру / слизові оболонки (включно з губами/язиком), дихальну (легені, дихання), серцево-судинну (серце, кров'яний тиск) та/або шлунково-кишкову систему (шлунок/кишківник). Життєво загрозлива анафілаксія характеризується ураженням дихальної та/або серцево-судинної системи та може виникати без ураження шкіри / слизових оболонок.

Передумовою перегляду визначення поняття «анафілаксія» стало те, що організації з представництва інтересів пацієнтів рекомендували включити фразу «може призвести до смерті» в перше речення, щоби звернути увагу на те, що деякі люди можуть не усвідомлювати: анафілаксія може бути фатальною й тому є важливою проблемою громадського здоров'я.

Хоча включення фрази «може призвести до смерті» має потенційні недоліки, як-от надмірне підкреслення справжнього ризику смертельних випадків, що може спричинити надмірний стрес у пацієнтів/опікунів, експертна група в співпраці з організаціями пацієнтів також вважала, що потенційна користь, особливо підвищена обізнаність як пацієнтів, так і лікарів про серйозність анафілаксії, переважує недоліки.

Включення цієї фрази також підкреслює для лікарів (особливо неалергологічного профілю), що будь-яка системна алергічна реакція має потенціал прогресувати до фатального результату, тому епінефрин завжди має бути терапією першої лінії. Це особливо важливо, оскільки наразі неможливо передбачити випадки фатальної анафілаксії, тому всі випадки потребують належної уваги та лікування.

БЛОК 2. КОНСЕНСУСНИЙ ОГЛЯД АНАФІЛАКСІЇ

Другий блок доповнює попередньо наведене визначення анафілаксії та підкреслює, що немовлята з анафілаксією можуть мати особливі ознаки, як-от охриплий крик (залучення гортані), повторне облизування губ (залучення слизових оболонок) або різкі неспецифічні поведінкові зміни (наприклад, дратівливість, постійний плач).

Найпоширенішими алергенами, що спричиняють анафілаксію, є харчові продукти, лікарські засоби й отрута комах. У деяких випадках точна етіологія може бути невідомою. Анафілаксія є системною реакцією, через що вона не обмежена лише шкірою / слизовими оболонками, а симптоми й ознаки можуть виникати за межами місця експозиції алергену. Анафілаксія зазвичай виникає з мультисистемним залученням, але може проявлятися ізольовано з переважанням серцево-судинного або респіраторного компонентів. Зміни шкіри / слизових оболонок можуть бути відсутніми у 20% випадків. Для харчових алергенів залучення шлунково-кишкового тракту може бути зумовлене локальним впливом алергену, а не системною реакцією, що ускладнює диференційну діагностику клініцистам.

Анафілаксія є динамічною: реакції можуть спочатку здаватися легкими, а потім стати тяжкими. Хоча й нечасто, пацієнти можуть мати персистивні

або двофазні прояви (які характеризуються початковим вирішенням симптомів з подальшим їх поверненням).

Класично анафілаксія описується як реакція гіперчутливості I типу, що зумовлена IgE-опосередкованим вивільненням гістаміну й інших медіаторів з ефекторних клітин (як-от опасисті клітини) після впливу алергену. Не-IgE-опосередкована анафілаксія також добре описана, вона може бути спричинена деякими лікарськими засобами та фізичним навантаженням, її симптоми й ознаки не відрізняються від IgE-опосередкованої анафілаксії.

Не існує золотого стандарту діагностичного тесту для анафілаксії. Триптаза може бути корисною для подальшого підтвердження діагнозу. Поки не будуть розроблені кращі діагностичні тести, анафілаксія залишається клінічним діагнозом.

Початкові стратегії лікування анафілаксії охоплюють усунення причинного алергену та розміщення пацієнтів у положенні лежачи на спині з піднятими ногами, що сприятиме венозному відтоку. Для пацієнтів з респіраторними симптомами слід докладати зусиль, щоб положення хворого не погіршувало симптоми. Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження терапії при анафілаксії, тому терапевтичні рекомендації ґрунтуються на клінічному досвіді, обсерваційних дослідженнях, моделях на тваринах або екстраполяції з умов з подібними проявами.

Внутрішньом'язовий епінефрин (адреналін), уведений у передньобічну частину стегна, є терапією першої лінії при анафілаксії. Внутрішньовенне введення епінефрину є переважним при анафілаксії під час загальної анестезії й потребує відповідного кардіомоніторингу та клінічного досвіду. Повторне введення епінефрину показане, коли пацієнти не реагують на початкову дозу.

Більшість реакцій анафілаксії реагують на 1-2 дози епінефрину. Відсутність відповіді на 2 дози передбачає можливість життєво загрозливої реакції та має спонукати до негайного нарощення реанімаційних заходів, включно з внутрішньосудинною інфузійною терапією. Рефрактерна анафілаксія категоризується як необхідність ≥3 доз епінефрину та може потребувати лікування з безперервною інфузією епінефрину, внутрішньовенними рідинами й іншими реанімаційними заходами. Пацієнти з анафілаксією мають ризик «анафілактичного шоку», який є формою дистрибутивного шоку, що призводить до гіпоперфузії кінцевих органів. Лікування передбачає агресивну рідинну терапію; якщо немає відповіді на внутрішньом'язовий епінефрин, розпочинають безперервну інфузію епінефрину.

Допоміжна терапія анафілаксії охоплює антагоністи H_1- та H_2-гістамінових рецепторів, інгаляційні бронходилататори, додатковий кисень, інгаляційний епінефрин, внутрішньовенні рідини й системні кортикостероїди. Використання цих терапій ніколи не має затримувати або заміняти лікування внутрішньом'язовим епінефрином і має керуватися найкращими доступними доказами та клінічним судженням.

БЛОК 3. КЛІНІЧНИЙ ІНСТРУМЕНТ ПІДТРИМКИ ПРИ АНАФІЛАКСІЇ

У документі запропоновано використовувати альтернативне дозування епінефрину на підставі віку, оскільки дозування на підставі ваги в догоспітальних умовах пов'язане з помилками в розрахунках і затримками в застосуванні епінефрину, які можуть бути критичними при анафілаксії. Експерти погоджуються, що віковий підхід до дозування (для дітей <12 місяців – 0,1 мг; <6 років – 0,15 мг; ≥6 років – 0,3 мг; підлітки/дорослі – 0,5 мг) може бути простішим у застосуванні в екстрених ситуаціях або спеціалістами, що рідко стикаються з анафілаксією.

Клінічний інструмент підтримки (рис.) зосереджується на поширених або серйозних ознаках/симптомах, *віддаючи перевагу ознакам над симптомами*, оскільки незрозуміло, як симптоми, про які повідомляє пацієнт, мають впливати на клінічне прийняття рішень. Ознаки є об'єктивними, тоді як симптоми суб'єктивні й можуть бути неправильно інтерпретовані або недооцінені, особливо в немовлят, дітей молодшого віку та пацієнтів у тяжкому стані.

Експерти визнають, що розпізнавання анафілаксії в немовлят і дітей молодшого віку є складним завданням, оскільки вони не можуть повідомити про свої симптоми, а потенційні ознаки алергічних реакцій (наприклад, плач, примхливість) можуть перетинатися з нормальною поведінкою. Критерії Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США / Мережі харчової алергії й анафілаксії (NIAID/FAAN) і Всесвітньої організації алергії (WAO) не включають ознаки анафілаксії, які іноді спостерігаються в немовлят і дітей молодшого віку. Інструмент підтримки охоплює такі специфічні ознаки, як охриплий крик (залучення гортані), повторне облизування губ (залучення слизових оболонок) і різкі неспецифічні поведінкові зміни, для покращення розпізнавання в цій віковій групі.

Розділ інструменту підтримки анафілаксії включає специфічні для систем органів ознаки/симптоми, котрі є поширеними та/або серйозними, з особливим виділенням характерних проявів у немовлят для допомоги медичним працівникам, які можуть не мати педіатричної підготовки або досвіду (табл.).

КЛІНІЧНИЙ ІНСТРУМЕНТ ПІДТРИМКИ ПРИ АНАФІЛАКСІЇ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Анафілаксія є ймовірною, коли виконується будь-який з таких трьох критеріїв

1 Відсутній відомий† вплив алергену

Раптовий початок захворювання (від декількох хвилин до декількох годин) із залученням шкіри / слизових оболонок

ТА одночасно:

- Залучення дихальних шляхів
- Залучення серцево-судинної системи

2 Вплив імовірного або відомого† алергену

Раптовий початок двох або більше з таких симптомів:

- Залучення шкіри / слизових оболонок
- Залучення дихальних шляхів
- Залучення серцево-судинної системи
- Тяжке ураження шлунково-кишкового тракту‡

3 Відомий† вплив алергену

Раптовий початок будь-якого з таких симптомів:

- Залучення дихальних шляхів після впливу неінгаляційного алергену
- Залучення серцево-судинної системи

ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВЕ ВВЕДЕННЯ АДРЕНАЛІНУ/ЕПІНЕФРИНУ*

- Слід уводити негайно за підозри на анафілаксію
- Може вводитися пацієнтам, які ще не повністю відповідають критеріям (на підставі клінічного судження)

Вводити в середню третину передньобічної поверхні стегна; повторювати що 5-15 хвилин, якщо пацієнт не реагує

Розрахунок

- 0,01 мг/кг = 0,01 мл/кг розчину 1 мг/мл (1:1000)
- Максимальна разова доза – 0,5 мг

Автоін'єктори

- <13 кг: 0,1 або 0,15 мг
- Від 13 до <25 кг: 0,15 мг
- ≥25 кг: 0,3 мг (≥50 кг: 0,3 або 0,5 мг)

Системи органів при анафілаксії§

Шкіра
кропив'янка, почервоніння, еритема, набряк обличчя

Слизові оболонки
набряк губ, язика чи ротоглотки, сильне стиснення в горлі, утруднене ковтання
Немовлята також можуть мати повторне облизування губ

Дихальна система
свистяче, посилене дихання¶, гіпоксемія, кашель, задишка
Гортань: стридор, зміна голосу
Немовлята також можуть мати охриплий крик

Серцево-судинна система
гіпотензія, синкопе, запаморочення, необґрунтована зміна психічного статусу
Немовлята також можуть мати стійку необґрунтовану тахікардію

Шлунково-кишковий тракт
сильний спастичний абдомінальний біль, повторне блювання, діарея

Рис. Клінічний інструмент підтримки при анафілаксії

*Примітки. * Рекомендації від AAAAI, ACAAI, AAP, CSACI та EAACI. Рекомендації щодо дозування автоін'єкторів можуть не відповідати рекомендаціям виробника. ASCIA рекомендує перехід на автоін'єктор 0,3 мг для дітей з вагою >20 кг. Деякі організації рекомендують дозування на підставі віку: <12 місяців – 0,1 мг; <6 років – 0,15 мг; ≥6 років – 0,3 мг; підлітки/дорослі – 0,5 мг. Інтраназальний епінефрин можна давати пацієнтам з вагою ≥30 кг. Уводьте один спрей (2 мг епінефрину) в одну ніздрю. Якщо симптоми не покращуються або погіршуються після початкового лікування, введіть другу дозу в ту саму ніздрю новим назальним спреєм, починаючи через 5 хвилин після першої дози.*

† Алерген включає будь-який тригер анафілаксії (наприклад, харчові продукти, отруту комах, ліки, фізичне навантаження) незалежно від основного механізму. Відсутній відомий вплив алергену означає, що надавач медичних послуг не може визначити, чи була експозиція алергену, або не може ідентифікувати ймовірні алергени. Відомі алергени не потребують підтверджувальних тестів, як у разі, коли підозрілі симптоми розвиваються після укусу комахи в особи без наявного діагнозу.

‡ Шлунково-кишкові симптоми/ознаки, що виникають після впливу непроковтнутого алергену, свідчать про анафілаксію. Шлунково-кишкові симптоми/ознаки після впливу проковтнутого алергену можуть бути спричинені місцевими та/або системними реакціями, що зумовлює складність їх розрізнення в клінічній практиці.

§ У таблиці перелічено можливі ознаки/симптоми анафілаксії, включно з додатковими системами органів і неспецифічними проявами.

¶ «Посилене дихання» стосується зумовленого віком тахіпное, яке не є короткочасним або не зникає самостійно та здійснюється з використанням допоміжних м'язів, ретракції, роздування крил носа чи супроводжується хрипом (у немовлят).

AAAAI – Американська академія алергії, астми й імунології; AAP – Американська академія педіатрії; ACAAI – Американський коледж алергії, астми й імунології; ASCIA – Австралазійське товариство клінічної імунології та алергії; CSACI – Канадське товариство алергії та клінічної імунології; EAACI – Європейська академія алергії та клінічної імунології.

ТАБЛИЦЯ. Потенційні ознаки/симптоми анафілаксії

Система органів	Симптом	Ознака	Немовлята
Шкіра / слизові оболонки			
Шкіра	Свербіж, дискомфорт шкіри	Кропив'янка, еритема, почервоніння	Плямистість
Слизові оболонки	Поколювання в роті, свербіж у роті або горлі, відчуття стиснення горла*, дискомфорт	Набряк обличчя, ін'єкція (розширення судин) кон'юнктиви, хемоз, закладеність носа, ринорея, прочищення горла, набряк губ, язика, м'якого піднебіння, язичка	Висовування або виштовхування язика, повторне облизування губ, смикання за вуха, тертя очей
Дихальна система			
Загальна	Стиснення в грудях, задишка	Кашель, підвищена частота дихання, хрипи або бронхоспазм, гіпоксемія, апное, ціаноз, блідість, зниження пікової швидкості видиху	–
Гортанна	Стиснення або дискомфорт у горлі	Зміна голосу, охриплість, стридор	Охриплий крик
Серцево-судинна	Слабкість, запаморочення, посилене серцебиття, біль у грудях, затуманений зір, утруднене слухове сприйняття	Слабкий пульс, високий пульсовий тиск, синкопе (колапс), ціаноз, блідість, аритмія, нетримання сечі, брадикардія (може виникати в людей похилого віку та/або в стані шоку), гіпотензія†, шок, зупинка серця	Стійка «незрозуміла» тахікардія, ціаноз
Шлунково-кишковий тракт	Нудота, постійний спастичний абдомінальний біль, дисфагія	Блювання, діарея, абдомінальний біль	Зригування, гикавка, вигинання спини
Неврологічна‡	Сплутаність свідомості, сонливість, головний біль	Необґрунтована зміна психічного статусу, млявість, сонливість, судоми	Гіпотонія, постійна та необґрунтована дратівливість, невтішність, плач, знижена активність
Інші	Біль у нижній частині спини в жінок через спазми матки, відчуття неминучої загибелі, металічний присмак, тривога	–	–

Примітки. Ознаки/симптоми можуть виникати до або під час анафілаксії. Модифіковано із системи субградації тяжкості для гострих алергічних реакцій.

** Відчуття стиснення в горлі, про яке повідомляє пацієнт, може вказувати на залучення слизових оболонок та/або гортані – розрізнення, котре важко зробити в клінічній практиці без прямої візуалізації гортанного простору.*

† Критерії гіпотензії: немовлята віком від 1 до <12 місяців – систолічний артеріальний тиск (САТ) <70 мм рт. ст.; діти віком 1-10 років – САТ менш ніж [70 мм рт. ст. + (2 × вік у роках)]; дорослі та діти віком >10 років – САТ <90 мм рт. ст.; або зниження САТ >30% від індивідуального початкового рівня.

‡ Може бути вторинним щодо залучення інших систем органів.

Література

Dribin T.E., Muraro A., Camargo C.A. Jr., et al. Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report – a GA2LEN project. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2025 Jan 27. doi: 10.1016/j.jaci.2025.01.021.

Наталія Володимирівна ЧЕРНЮК, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ КРОПИВ'ЯНКИ: ЗНАЧЕННЯ АВТОІМУННИХ АСПЕКТІВ

Останніми роками спостерігаються зростання поширеності й багатофакторність алергічних захворювань, збільшення частоти коморбідності, вплив на якість життя та психологічний статус пацієнтів. Водночас активно обговорюється значення автоімунних розладів, роль нейромедіаторів у патогенезі хронічної кропив'янки. Це потребує міждисциплінарного підходу до діагностики, лікування й менеджменту стресу при хронічній кропив'янці.

Розрізняють такі підтипи хронічної кропив'янки:

1) хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – спонтанна поява пухирів та/або ангіоневротичного набряку (АНН) тривалістю понад 6 тижнів, спричинена відомими чи невідомими факторами;
2) хронічна індукована кропив'янка, спричинена дією певних факторів:

- симптоматичний дермографізм (механічна дія / подразнення);
- холодова (вплив холодного повітря, води, їжі, предметів);
- сповільнена від тиску (пухирі через 3-8 годин після тиску);
- сонячна (дія ультрафіолетового опромінення або видимого спектра світла);
- теплова (локальна дія тепла);
- холінергічна (внаслідок підвищення температури тіла);
- контактна (контакт з речовиною, що зумовлює кропив'янку);
- аквагенна (вода);
- вібраційний АНН (вібрація).

ХСК характеризується спонтанною появою пухирів та/або АНН тривалістю понад 6 тижнів, спричинених відомими чи невідомими факторами [4, 15]. **Пухирі у хворих на кропив'янку мають три характерні ознаки:**

- чітко обмежений поверхневий набряк різних розмірів та форми, практично завжди оточений рефлекторною еритемою;
- свербіж, іноді відчуття печіння;
- швидкоплинний характер – шкіра набуває свого попереднього вигляду через 30 хвилин – 24 години (ефемерність).

Висип локалізується на будь-якій ділянці шкіри, має тенденцію до злиття, може були симетричним, асиметричним.

АНН характеризується такими ознаками:

- раптовий виражений еритематозний або тілесного кольору набряк глибоких шарів дерми, підшкірної клітковини чи слизових оболонок;
- відчуття поколювання та болючості замість свербежу;
- розрішення відбувається повільніше, ніж у разі розвитку уртикарного висипу (до 72 годин).

ХСК є домінувальним типом хронічних кропив'янок із широким спектром клінічних проявів, може супроводжуватися щоденними ознаками та симптомами або характеризуватися інтермітивним/рецидивним перебігом. При цьому у 80% дорослих може настати спонтанна ремісія впродовж 1 року, у 10% тривалість реконвалесценції становить понад 5 років [12, 13]. Зросла поширеність ХСК у дітей з високою частотою зникнення протягом 2 років [7]. У 31-54% дітей можлива ремісія через 3 роки після появи перших симптомів [6]. Тривалість ремісії в дітей варіабельна та залежить від типу кропив'янки (холодова, ХСК), що суттєво впливає на якість життя й повсякденне функціонування [1, 6].

Оскільки тяжкість ХСК може варіюватися, а спонтанна ремісія настати в будь-який момент, рекомендується повторно оцінювати стан пацієнта що 2-4 тижні з метою вирішення питання щодо

необхідності продовження лікування, можливості ескалації/деескалації, а потім – що 3-6 місяців.

Етіологічними факторами та тригерами виникнення ХСК є харчові (саліцилати, бензоат натрію, тартразин, сульфіти), побутові, хімічні (толуол-2,5-діамінсульфат – PTDS – алерген 2025 року), рослинні, інсектні алергени; медикаменти (β-лактамні антибактеріальні препарати, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), вітаміни групи В, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – протипоказані при АНН в анамнезі); вірусні, бактеріальні, грибкові інфекції (вірус Епштейна – Барр, гепатит В, С); гельмінтози, протозойні інфекції (період міграції та наявність інших клінічних симптомів); ендокринні хвороби (автоімунний тиреоїдит); хвороби шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів; системні хвороби сполучної тканини, злоякісні новоутворення (шлунок, щитоподібна залоза – ЩЗ, печінка); емоційний стрес [9].

Отже, багатофакторна модель захворювання передбачає взаємодію між різними факторами в патогенезі хронічної кропив'янки: оксидантний стрес і гіперкоагуляція, хронічний запальний процес, низький рівень вітаміну D та дисбіоз, автоімунність, інфекційні чинники й емоційний стрес [3]. Багатогранна взаємодія імунологічних, неврологічних і психологічних компонентів спричиняє модифікацію перебігу хвороби та створює своєрідне патологічне коло.

Враховуючи зазначене вище, актуальним є цілісний (комплексний) підхід до пацієнта, що охоплює психологічні та фізіологічні аспекти [16].

Встановлено предиктори тривалішого перебігу ХСК (потенційні біомаркери):

- високий рівень загального імуноглобуліну Е (IgE) – коротший час до виникнення рецидиву (в таких пацієнтів спостерігається кращий ефект після призначення омалізумабу);
- високе значення С-реактивного білка – СРБ (підвищена активність ХСК та коротша тривалість перебігу);
- шкірний тест з автологічною сироваткою – ASST (тяжкий перебіг хвороби, напади понад 4 рази на тиждень);
- антитіла до пероксидази ЩЗ – анти-ТПО IgG (триваліший перебіг ХСК);
- високі значення інтерлейкіну-17, -31, -33 (підвищена активність хвороби та тяжкість свербежу);
- поєднання ангіонабряків і супутньої хронічної індукованої кропив'янки.

Діагностичне ведення пацієнта з гострою кропив'янкою (симптоми мають самообмежувальний характер) не потребує проведення діагностичних досліджень (окрім збору анамнезу щодо можливих тригерних факторів). Однак існує виняток, коли проводяться алергологічне обстеження та навчання пацієнтів: за підозри на розвиток гострої кропив'янки, пов'язаної з харчовою алергією (розвивається за механізмом гіперчутливості негайного типу) в сенсибілізованих пацієнтів і в осіб з підвищеною чутливістю до НПЗП.

Програма обстежень у пацієнтів з ХСК передбачає три основні етапи:

1) ретельний збір анамнезу (обставини виникнення висипу, можливі тригери, тривалість уражень, частота проявів, біль, свербіж, відповідь на попередню терапію, приймання ІАПФ, НПЗП (використання опитувальників);
2) фізичне обстеження (огляд фотографій уртикарних висипань);
3) лабораторне обстеження, оцінювання активності, контроль хвороби.

При цьому рекомендуються такі базові лабораторні обстеження: загальний аналіз крові з формулою, СРБ та/або ШОЕ, загальний IgE, IgG-анти-ТПО. Надалі корисними можуть бути індивідуально підібрані обстеження, котрі базуються на результатах перших трьох кроків.

Цілі обстеження пацієнтів з ХСК:

1) підтвердження діагнозу та виключення альтернативних діагнозів;
2) виявлення основних причин хвороби;
3) виявлення відповідних умов, які можуть впливати на активність хвороби, тригерів;
4) виявлення супутніх захворювань;
5) виявлення наслідків ХСК;
6) оцінювання предикторів тяжкості перебігу захворювання та відповіді на лікування;
7) моніторинг активності хвороби, її впливу на якість життя й контроль хвороби (шкала UAS7 – оцінювання впродовж 7 днів, оцінка активності становить 0-42 бали), контрольний тест на кропив'янку (UCT) та показник активності АНН (AAS). Існують і активно використовуються мобільні застосунки для чіткого щоденного визначення динаміки симптомів.

ХСК та коморбідні стани (можливі варіанти поєднання):

- автоімунні захворювання діагностують після встановлення діагнозу ХСК (75% пацієнтів). Фактори ризику – жіноча стать, сімейний анамнез, алергічні хвороби, генетична схильність;
- ХСК виникає в пацієнтів з верифікованим автоімунним захворюванням.

Важливо зазначити, що в 30-50% випадків ХСК у дітей можливий автоімунний механізм, а в 10-15% пацієнтів – асоціація ХСК і хронічної індукованої кропив'янки [6]. Кропив'янка можлива при таких автоімунних захворюваннях: системний червоний

вовчак (СЧВ), автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, уртикарний васкуліт, синдром Шеґрена.

Під час проведення діагностики, диференційної діагностики доцільно звернути увагу на низку важливих акцентів. **При їх ідентифікації необхідні міждисциплінарний підхід до пацієнта й індивідуальна діагностика:**

- нетипові шкірні елементи – окремі пухирі зберігаються понад 24 години, висип має щільну структуру, багровий колір;
- наявні інші шкірні елементи (поліморфність);
- гіпер- або гіпопігментація, ліхеніфікація;
- АНН тривало зберігається, не минає;
- фотосенсибілізація, алопеція;
- відсутність свербежу, перевага болю над свербежем;
- відчуття печіння шкіри;
- епізоди підвищення температури тіла;
- наявність артралгії, міалгії;
- збільшення печінки та селезінки;
- відсутність відповіді на антигістамінні препарати (АГП);
- лабораторні знахідки (лейкоцитоз/лейкопенія, підвищення ШОЕ, СРБ, виявлення автоантитіл).

Для подальшої верифікації діагнозу й виключення альтернативних патологій проводяться, крім вищезазначених базових, додаткові обстеження (копроовоцистоскопія за наявності еозинофілії та симптомів з боку шлунково-кишкового тракту), визначення титрів антитіл до вірусів гепатиту В, С, тестування функції ЩЗ, визначення титру IgM (виключення синдрому Шніцлера), дослідження компонентів системи комплементу (С3, С4), антиядерні антитіла (ANA). Кропив'янка може спостерігатися в пацієнтів з комбінованим імунодефіцитом із супутніми або синдромними ознаками, переважно дефіцитом антитіл, захворюваннями, пов'язаними з порушеннями імунної регуляції, поліендокринопатією, ентеропатією, Х-зчепленим синдромом, уродженими дефектами кількості або функції фагоцитів, автозапальними порушеннями та дефіцитом комплементу.

З метою диференційної діагностики щодо системних захворювань сполучної тканини й верифікації коморбідної патології потрібно звернути увагу на **можливі зміни шкіри та слизових оболонок у хворих на СЧВ**:

1) наявність кропив'янки (зазвичай окремі елементи зберігаються понад 24 години та без свербежу);
2) характерна еритема обличчя у формі метелика на щоках і спинці носа, також може з'явитися на лобі, періорбітально, на шиї та в зоні декольте (період високої активності хвороби);
3) фотосенсибілізація, алопеція;
4) ерозії на слизовій оболонці ротової та носової порожнин. При цьому важливим є високий індекс підозри на СЧВ.

Поєднання хронічної кропив'янки й автоімунних захворювань ЩЗ частіше виникає в жінок з ХСК та рефрактерністю до АГП. Такі пацієнтки можуть бути безсимптомними, з нормальною функцією ЩЗ, але високими показниками IgG-анти-ТГ/ТПО. При високих показниках IgG-анти-ТПО та ХСК зростає ймовірність розвитку гіпотиреозу, що потребує щорічного моніторингу симптомів і оцінювання функції ЩЗ. Акценти діагностики в таких випадках: тиреотропний гормон, Т3, Т4 та/або IgG-анти-ТПО, IgG-анти-ТГ.

Лікування пацієнтів з ХСК передбачає комплексний підхід і включає кілька етапів:

1) лікування до повного зникнення симптомів, повного контролю хвороби, покращення якості життя;
2) оптимальний терапевтичний підхід до пацієнта з ХСК має охоплювати пошук і елімінацію основних причин хвороби, уникнення впливу провокувальних факторів, індукцію толерантності, фармакологічне лікування для запобігання дегрануляції мастоцитів;
3) під час ведення пацієнтів слід використовувати методику «крок уверх – крок униз» для корекції алгоритму лікування.

Першим кроком (терапія першої лінії) в лікуванні пацієнтів з ХСК є призначення АГП II покоління [11]. Важливо відзначити провідну роль гістаміну в процесах проліферації, диференціювання клітин, кровотворення, проникності судин, регенерації тканин [8]. Розпочинають лікування зі стандартної дози АГП II покоління. Якщо ефект недостатній, потрібно підвищити дозу АГП до 4 разів. За умови неадекватного контролю (симптоми залишаються після 2-4 тижнів лікування АГП у підвищеній дозі або раніше, якщо симптоми нестерпні) потрібно перейти на наступний крок – додати до АГП II покоління омалізумаб (якщо необхідно, збільшити дозу та/або зменшити інтервал між уведеннями). За умови неадекватного контролю протягом 6 місяців або раніше, якщо симптоми нестерпні, до АГП II покоління додають циклоспорин.

Водночас є особливості призначення окремих груп препаратів у разі хронічної кропив'янки.

Терапія першої лінії (базова терапія). АГП II покоління – засоби першої лінії всіх типів кропив'янки. Не рекомендується використовувати одночасно різні АГП II покоління для лікування пацієнтів з ХСК. Також не рекомендується застосовувати дози АГП II покоління, що перевищують стандартні більш ніж учетверо, в пацієнтів з ХСК, оскільки це не було досліджено (при цьому лікар має пояснити

пацієнту, чому ця інформація не зазначена в інструкції). Важливі акценти, на які звертають увагу: в 60% пацієнтів зберігаються симптоми при лікуванні стандартними дозами (потрібно відразу збільшувати дозу); наявність індивідуальних реакцій на АГП, які відрізняються в пацієнтів (можливий перехід на інший АГП II покоління); 40% пацієнтів з ХСК не мають додаткового ефекту від підвищення дози (антигістамінна рефрактерність) [5, 15].

Менш ніж 10% пацієнтів мають повний контроль хвороби (основна мета лікування ХСК) за допомогою H_1-АГП II покоління, терапії першої лінії [11]. Рефрактерність до АГП може виникати в таких випадках: хворі жіночої статі, поєднання ХСК та хронічної індукованої кропив'янки, базова оцінка UCT <4, наявність АНН, сімейна історія ХСК, непереносимість НПЗП, наявність хронічних інфекцій, стрес [15].

Терапія другої лінії передбачає призначення омалізумабу (додають до АГП II покоління що 4 тижні) пацієнтам, у яких не спостерігається достатньої відповіді на застосування АГП II покоління. Дозування не залежить від рівня загального IgE, однак 15-20% пацієнтів не реагують на омалізумаб. Хоча значна кількість пацієнтів досить швидко відзначають ефект омалізумабу (швидкі реакції через 4-6 тижнів), у деяких з них спостерігають сповільнену відповідь на препарат (12-16 тижнів).

Близько 70% пацієнтів з ХСК, рефрактерною до АГП, не досягають повного контролю при застосуванні омалізумабу. Це потребує розроблення нових методів лікування, зокрема за наявності автоантитіл, пізньої відповіді на омалізумаб. Саме хворобомодифікувальне лікування сприяє довготривалій ремісії ХСК [11].

Терапія третьої лінії: при тяжкому перебігу ХСК, без достатнього ефекту від лікування комбінацією високих доз АГП II покоління й омалізумабу, потрібно рекомендувати циклоспорин (як додаткову терапію) в дозі 3,5-5 мг/кг на добу (імуносупресивна дія з прямим впливом на вивільнення медіаторів мастоцитами), проводити контроль стану через 6 тижнів (антитіла, функція нирок).

Невдовзі для лікування тяжкої та рефрактерної форм хронічної кропив'янки почнуть застосовувати нові біологічні препарати й малі молекули, які нині перебувають на стадії досліджень (лігелізумаб), тезепелумаб, дупілумаб [10, 11]. Дупілумаб став потенційним варіантом лікування, оскільки в деяких країнах він був схвалений для терапії ХСК [7].

Отже, для лікування ХСК насамперед використовують АГП II покоління та їхні активні метаболіти, які виявляють менше побічних ефектів порівняно з препаратами I покоління. Серед активних метаболітів АГП II покоління важливе місце займає оригінальний дезлоратадин (Еріус®). Це єдиний зареєстрований в Україні оригінальний АГП у формі сиропу, дозволений дітям від 6 місяців, активний метаболіт останнього покоління АГП, відповідає основним вимогам міжнародних протоколів ARIA та EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm. Препарат починає діяти протягом 30 хвилин і ефективно контролює симптоми алергії впродовж 24 годин. Важливо зазначити, що оригінальний дезлоратадин має потрійну (комплексну) дію – антигістамінну, протиалергічну, протизапальну. При цьому його ефективність не залежить від їди, препарат має високий профіль безпеки (майже не спричиняє сонливості, не впливає на пам'ять, здатність до навчання та концентрацію уваги), не спричиняє тахіфілаксії. Наявна масштабна доказова база застосування, в тому числі в педіатричній практиці [2]. Дезлоратадин – активний метаболіт H_1-АГП II покоління, що широко використовується при лікуванні кропив'янки. Рекомендована пероральна доза становить 5 мг для дорослих і підлітків від 12 років. Для дітей віком від 6 місяців до 1 року застосовують 1 мг дезлоратадину на добу, від 1 до 5 років – 1,25 мг 1 раз на добу, від 6 до 11 років – 2,5 мг 1 раз на добу. Дезлоратадин доступний у формі таблеток, укритих плівковою оболонкою (по 5 мг), і сиропу для перорального застосування, придатного для застосування в нижчих дозах у педіатричних пацієнтів із 6-місячного віку.

Дані літератури та власний досвід дають змогу зробити висновок, що дезлоратадин (Еріус®) забезпечує ефективне полегшення симптомів кропив'янки, сприяє підвищенню якості життя пацієнтів. Високий ступінь безпеки, добра переносимість і комплаєнтність дають можливість успішно застосовувати Еріус® як терапію першої лінії при хронічній кропив'янці.

Варто зауважити, що діти з хронічною кропив'янкою краще реагують на H_1-АГП порівняно з дорослими [7].

За неефективності стандартних доз АГП II покоління рекомендовано збільшити їхню дозу вчетверо. Проте за наявності фізичних факторів, резистентності до АГП або атипових вогнищ ураження лікар первинної ланки скеровує пацієнта на консультацію до алерголога [14].

Зважаючи на все зазначене про підходи до діагностики, лікування та комплексної профілактики хронічної кропив'янки, виділяють основні **акценти у веденні пацієнтів** з ХСК.

1. Верифікувати діагноз ХСК – ретельний збір скарг і анамнезу в пацієнта з кропив'янкою, що триває понад 6 тижнів (ідентифікація можливого тригерного чинника, аналіз частоти й обставин виникнення висипу), фізичний огляд, наявність свербежу, фотозвіт, попереднє лікування й ефективність АГП.

2. Обговорити з пацієнтом план дій щодо діагностики (базові лабораторні обстеження), диференційної діагностики, лікування ХСК з урахуванням коморбідних захворювань. Виключити можливі фактори індукції. За потреби диференційної діагностики налагодити міждисциплінарні контакти з лікарями суміжних спеціальностей.
3. Якщо пухирі не зникають понад 24 години, висип поліморфного характеру, ідентифікують ділянки пігментації/гіпопігментації, екскоріації, пацієнти мають рецидивну лихоманку, алопецію, фотосенсибілізацію, суглобовий синдром, відсутня відповідь на лікування згідно з рекомендаціями, необхідно провести додаткові обстеження (ANA, IgG-анти-ТПО, рівень діаміноксидази) та вирішити питання консультації суміжних спеціалістів.
4. Призначити терапію ХСК (покрокову) та надалі оцінювати ефективність лікування АГП II покоління (UAS7, мобільні застосунки) через 2-4 тижні або раніше, якщо симптоми нестерпні, для ескалації/деескалації терапії та виключення альтернативних діагнозів, у разі додавання омалізумабу – через 6 місяців або раніше. При повному контролі хвороби з мінімальним медикаментозним навантаженням (UAS7=0) – що 12 місяців.

ВИСНОВКИ

1. Хронічна кропив'янка є багатофакторною патологією, потребує міждисциплінарного персоналізованого підходу до пацієнта з огляду на можливі тригери, анамнез, ефективність попереднього лікування й оцінку якості життя.
2. Стратегія діагностики ХК передбачає комплексний підхід (ретельний збір скарг, анамнезу, фотозвіт, виконання базових лабораторних досліджень з подальшим розширенням їхнього спектра) та диференційну діагностику.
3. У пацієнтів з ХСК й епізодами гіпертермії, артралгіями, міалгіями, відсутністю свербежу, збереженням окремих елементів висипу понад 24 години, алопецією, неефективністю АГП II покоління необхідно провести консультацію лікарів суміжних спеціальностей (ревматолог, ендокринолог, імунолог) для вирішення питання подальшого ведення.
4. Загальний план лікування ХСК – ступеневий. Початкова точка та рівень прогресії між кроками залежить від клінічного перебігу, індивідуальної відповіді на терапію й контролю хвороби.

Література

1. *Камуть Н.В. Проблеми лікування хронічної кропив'янки в дітей. Дитячий лікар. 2025; 1 (90): 10-13.*
2. *Alshahrani M.Y., Zaid A., Suliman M., et al. In-silico discovery of efficient second-generation drug derivatives with enhanced antihistamine potency and selectivity. Comput. Biol. Chem. 2025; 115: 108340. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108340.*
3. *Bansal C.J., Bansal A.S. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2019; 15: 56. doi: 10.1186/s13223-019-0372-z.*
4. *Bondarenko T.M., Nazar O.V., Babadzhan V.D. Angioedema. Difficult patient. Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2023; 2: 6-9.*
5. *Çakmakyapan Ö., Tuğcu Demiröz F.N., Teksin Z.Ş. Preliminary study on the development of orodispersible film containing desloratadine. Turk. J. Pharm. Sci. 2025; 22 (1): 55-63. doi: 10.4274/tjps.galenos.2024.46116.*
6. *Caffarelli C., Paravati F., El Hachem M., et al. Лікування хронічної кропив'янки в дітей: клінічні рекомендації. Дитячий лікар. 2020; 2 (71): 44-54.*
7. *Ensina L.F., Brandão L., Netchiporouk E., Bem-Shoshan M. Managing chronic urticaria in children: an update. Curr. Allergy Asthma Rep. 2025; 25 (1): 21. Published 2025 Apr 7. doi: 10.1007/s11882-025-01202-z.*
8. *Heidarzadeh-Asl S., Maurer M., Kiani A., et al. Novel insights on the biology and immunologic effects of histamine: a road map for allergists and mast cell biologists. J. Allergy Clin. Immunol. 2025; 155 (4): 1095-1114. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1081.*
9. *Kaplan A., Lebwohl M., Giménez-Arnau A.M., et al. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. Allergy. 2023; 78 (2): 389-401. doi: 10.1111/all.15603.*
10. *Kolkhoz P., Altrichter S., Munoz M., Hawro T., Maurer M. New treatments for chronic urticaria. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2020. Jan 1; 124 (1): 2-12.*
11. *Kolkhir P., Fok J.S., Kocatürk E., et al. Update on the treatment of chronic spontaneous urticaria. Drugs. 2025; 85 (4): 475-486. doi: 10.1007/s40265-025-02170-4.*
12. *Sanchez-Borgesa M., Ansotegui I.J., Baiardini I., et al. The challenges of chronic urticaria part 1: epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. World Allergy Organ. J. 2021; 14 (6): 100533. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533.*
13. *Sanchez-Borgesa M., Ansotegui I.J., Baiardini I., et al. The challenges of chronic urticaria part 2: pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. World Allergy Organ. J. 2021; 14 (6): 100546. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100546.*
14. *Schwab J., Stehlin F., Muller Y.D. Physiopathologie et prise en charge de l'urticaire chronique [Physiopathology and management of chronic urticaria]. Rev. Med. Suisse. 2025; 21 (912): 642-647. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.912.642.*
15. *Orneka S.A., Orcenb C., Churchc M.K., Kocaturk E. Оцінка показників ремісії та рефрактерності до антигістамінних препаратів після застосування засобів першої і другої лінії при хронічній кропив'янці. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2023; 3 (146): 37-42.*
16. *Yang S., Chen L., Zhang H., et al. Beyond the itch: the complex interplay of immune, neurological, and psychological factors in chronic urticaria. J. Neuroinflammation. 2025; 22 (1): 75. Published 2025 Mar 11. doi: 10.1186/s12974-025-03397-4.*

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА РАДІОКОНТРАСТНІ ЗАСОБИ: КОНСЕНСУСНА ПОЗИЦІЯ АМЕРИКАНСЬКОГО КОЛЕДЖУ РАДІОЛОГІЇ ТА АМЕРИКАНСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГІЇ, АСТМИ Й ІМУНОЛОГІЇ

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Йодовмісні контрастні засоби (ЙКЗ) широко використовуються в сучасній діагностичній візуалізації, особливо при КТ-дослідженнях.
Хоча перехід на низькоосмолярні засоби (НОКЗ) значно знизив частоту гострих реакцій, питання премедикації та лікування побічних ефектів залишаються актуальними через розбіжності між практичними настановами в алергології/імунології та радіології, європейськими й північноамериканськими рекомендаціями. Для вирішення цих суперечностей було створено спеціальну багатодисциплінарну робочу групу експертів. У матеріалі розглядаються ключові зміни та питання, що лишаються проблемними до сьогодні.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ У ДОКУМЕНТІ

Побічні реакції на ЙКЗ охоплюють: негайні реакції (протягом 1 години після введення незалежно від того, чи опосередковані вони IgE), відстрочені (більш ніж через 1 годину), нефротоксичні, гемодинамічні (перерозподіл рідин, екстравазація) тощо.

Реакції гіперчутливості – імуноопосередковані побічні реакції з негайним (протягом 1 години) або відстроченим початком (*далі в документі – негайні та відстрочені реакції*).

Симптоми негайних реакцій гіперчутливості, включно з гіпотензією, тахікардією, брадикардією та бронхоконстрикцією, можуть виникати після введення ЙКЗ через інші механізми. Іноді важко визначити, чи є реакція імуноопосередкованою відповіддю на ЙКЗ, чи має іншу основну причину. Тому ***важливо документувати всі симптоми та час їх початку й лікування в полі «Алергії» та за можливості в радіологічний звіт електронного запису***. При невизначеності, чи має реакція імуноопосередкований характер, симптоми слід лікувати як реакцію гіперчутливості, подальша оцінка алергологом корисна після стабілізації пацієнта.

Під премедикацією мається на увазі використання глюкокортикостероїдів з антигістамінними препаратами або без них.

НЕГАЙНІ РЕАКЦІЇ

Негайні реакції на НОКЗ та ізоосмолярні контрастні засоби виникають у 0,3-1,4% ін'єкцій і найчастіше є легкими (0,2-0,5%) або помірними (0,04-0,1%). Тяжкі реакції виникають у 0,005-0,06%, летальні – в 0,0006%.

Більшість негайних реакцій не-IgE-опосередковані, хоча IgE-опосередковані також виникають. Не-IgE-реакції є результатом вивільнення медіаторів з тучних клітин через неспецифічне зв'язування з мембранними рецепторами, осмолярний ефект або активацію системи комплемент – кінін. Позитивні шкірні тести підтверджують IgE-опосередкований патогенез деяких реакцій, особливо тяжких із серцево-судинними симптомами.

◉ *Градація реакцій*

Американський коледж радіології (ACR) категоризує побічні реакції на «алергоподібні» та неімуноопосередковані. Негайні реакції гіперчутливості поділяють на легкі (самолімітовані, непрогресивні), помірні (мають виражені симптоми без зміни життєво важливих показників, потребують лікування), тяжкі (життєво загрозливі, включають анафілаксію).

Неімуноопосередковані побічні реакції або непереносимість (синонімічні з фізіологічними реакціями) не потребують лікування та премедикації

для майбутніх уведень ЙКЗ: ізольовані нудота чи блювання без інших системних симптомів, озноб або відчуття тепла, головні болі, зміна смаку, запаморочення без гіпотензії, а також реакції, що потребують уваги персоналу (вазовагальні реакції, аритмії, судоми).

◉ *Анафілаксія*

Анафілаксію на ЙКЗ слід розглядати при гострому початку протягом хвилин після введення за відсутності інших тригерів. Діагноз імовірний за наявності двох або більше критеріїв:

- залучення шкіри та/або слизових оболонок;
- порушення функції дихання (респіраторний компроміс);
- знижений артеріальний тиск або дисфункція кінцевих органів (тяжка гіпотензія може маскувати інші симптоми: анафілаксію слід розглядати при гострій тяжкій гіпотензії, якщо немає інших причин для її розвитку);
- значне блювання та/або тяжка діарея (ці шлунково-кишкові симптоми ізольовано не відповідають критеріям анафілаксії та мають бути значно тяжчими, ніж типове швидкоминуче блювання, що може бути побічним ефектом ЙКЗ).

Оскільки більшість випадків виникають протягом 15-30 хвилин після введення, з коротшою затримкою при тяжчих реакціях, моніторинг усіх пацієнтів має відбуватися в цих часових межах.

Визначення рівня триптази

Підвищений рівень триптази в сироватці (зібраної між 30 хвилинами та 2 годинами (щонайбільше 6 годинами) після початку симптомів) підтверджує діагноз, але не відіграє ролі в умовах швидкої клінічної діагностики й лікування. Нормальний рівень триптази **не** виключає анафілаксію.

Анафілаксія проти вазовагальної реакції

Вазовагальна реакція є важливою в диференційній діагностиці анафілаксії. Адже її ознаки також охоплюють блідість, слабкість, нудоту, блювання, надмірне потовиділення, брадикардію та гіпотензію. Пацієнти з вазовагальними реакціями в анамнезі не потребують премедикації перед повторним впливом контрасту.

- Ознаки вазовагальної реакції: відсутність шкірних проявів (кропив'янки, ангіоневротичного набряку, почервоніння, свербежу), брадикардія.
- Ознаки анафілаксії: шкірні прояви в більшості випадків, тахікардія (брадикардія може виникати пізніше через кардіоінгібіторний рефлекс).

Правильне розпізнавання анафілаксії є критичним: затримка введення епінефрину є фактором ризику несприятливих наслідків!

Симптоми анафілаксії можуть бути різноманітними та швидко змінюватися, тому потрібен постійний моніторинг стану пацієнта. Два найважливіші кроки в лікуванні анафілаксії на ЙКЗ: припинення інфузії ЙКЗ (якщо триває) та введення епінефрину.

Епінефрин є першою лінією лікування анафілаксії. Абсолютних протипоказань для використання епінефрину не існує, включно з коморбідністю (серцеві хвороби, вік, слабкість тощо). Епінефрин протидіє ефектам медіаторів анафілаксії та припиняє їх подальше вивільнення.

Дозування: внутрішньом'язова ін'єкція епінефрину, набрана з ампули через шприц, 0,01 мг/кг у концентрації 1:1000 (1 мг/мл) з максимальною разовою дозою 0,5 мг (для маси тіла >50 кг), може повторюватися в тяжких випадках. У рідкісних випадках тривалої анафілаксії може знадобитися внутрішньовенна інфузія епінефрину (концентрація – 1:10 000).

Якщо досвід персоналу в наборі й уведенні епінефрину обмежений, автоін'єктор може мінімізувати помилки та прискорити введення епінефрину. Доступні автоін'єктори з попередньо визначеними дозами: 0,3 мг для пацієнтів з масою тіла >30 кг і 0,15 мг для дітей вагою <25-30 кг. Епінефрин потрібно вводити в широкий латеральний м'яз передньолатеральної частини стегна для оптимального всмоктування. Затримка введення епінефрину була пов'язана з летальними випадками анафілаксії та підвищеним ризиком двофазних реакцій.

Усі інші види терапії слід застосовувати за потреби при анафілаксії. Реанімація рідиною при гіпотензії, положення лежачи або Тренделенбурга. Додатковий кисень за респіраторних симптомів. H_1- та H_2-антигістамінні препарати зазвичай уводяться, але існують лише непрямі докази ефективності: H_1 впливають лише на шкірні прояви. Глюкокортикоїди не відіграють ролі в гострому лікуванні через повільний початок дії та відсутність доказів запобігання двофазній анафілаксії.

Незалежно від тяжкості всі пацієнти мають перебувати під наглядом до повного вирішення ознак і симптомів анафілаксії.

◉ *Запобігання негайним реакціям на ЙКЗ*

Перші дослідження профілактики кортикостероїдами проводилися для запобігання рецидивним негайним реакціям з високоосмолярними контрастними засобами (ВОКЗ). Протоколи включали пероральні глюкокортикоїди та H_1-антигістамінні препарати (з H_2-антигістамінними й ефедрином або без них) для запобігання неспецифічному

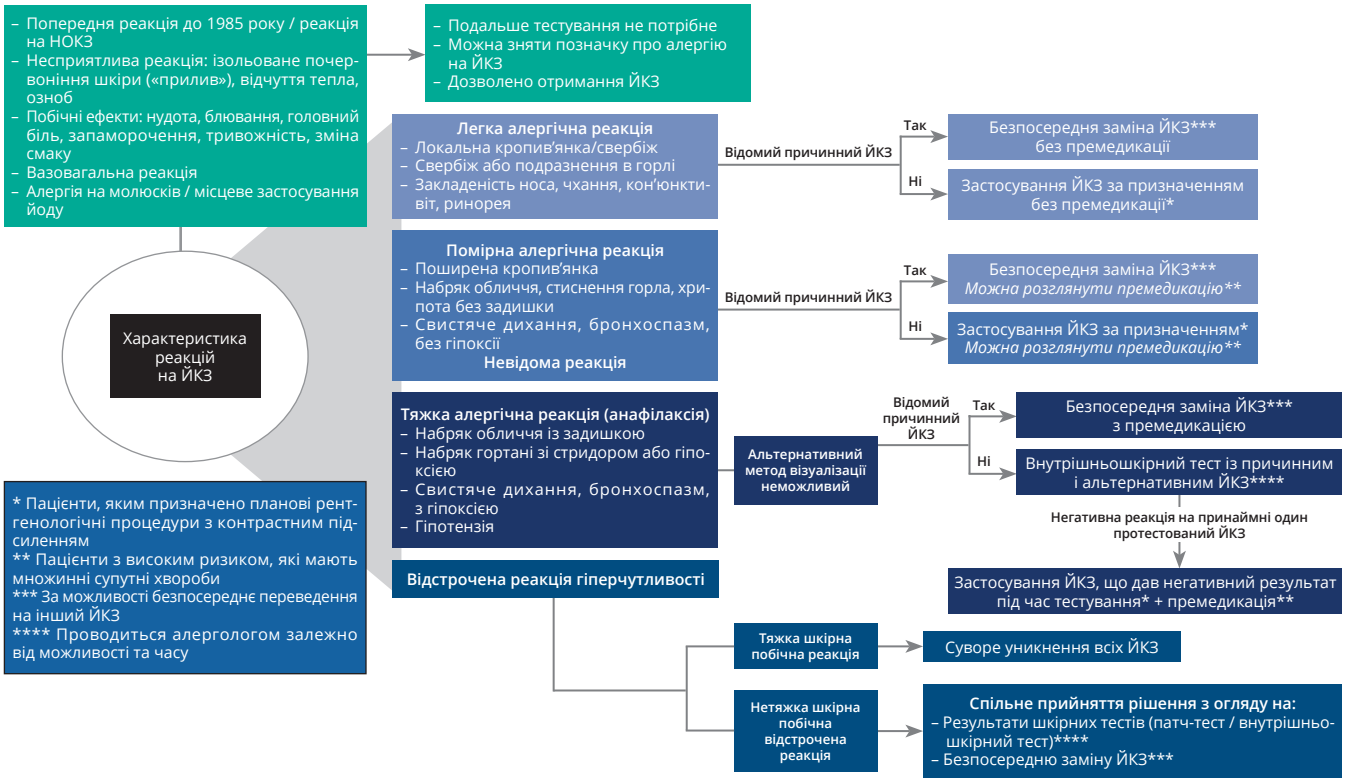


Рис. Алгоритм дій за реакцій на ЙКЗ

вивільненню гістаміну з циркулювальних базофілів.

Дослідження мали значні варіації в препаратах і часі введення (преднізолон 50 мг за 13, 7 і 1 годину; метилпреднізолон 32 мг за 12 і 2 години до ЙКЗ). Глюкокортикоїди діють через кілька годин, зумовлюючи гостру базопенію, що забезпечує основу ефективності.

Наразі ризик побічних реакцій істотно знизився з поширенням використання НОКЗ. Немає високоякісних доказів користі премедикації кортикостероїдами для запобігання рецидивним реакціям за НОКЗ через варіації протоколів і низьку частоту тяжких реакцій. Попри недоведені переваги, опитування 2009 року показало зростання підтримки схем премедикації порівняно з 1995 роком серед радіологів.

◉ *Чи рекомендована премедикація для пацієнтів з тяжкими та помірними реакціями на ЙКЗ в анамнезі?*

При розробленні рекомендацій робоча група надала пріоритет потенційній користі премедикації для пацієнтів з тяжкими реакціями в анамнезі порівняно з потенціалом шкоди від премедикації (*дуже низький ступінь достовірності доказів*).

Прямі ризики премедикації кортикостероїдами (загалом вважаються незначними): тимчасова безсимптомна гіперглікемія (≤48 годин), лейкоцитоз, безсоння, зміни настрою, потенціал підвищеного ризику інфекції.

Непрямі ризики премедикації: затримка діагностики через час, потрібний для завершення режиму премедикації (багато звітів визначають короткостроковий прийом як такий, що триває до 30 днів, а не 12- або 13-годинний режим лікування, рекомендований ACR), і тривала госпіталізація для стаціонарних пацієнтів.

Коли анамнез або наявні супутні стани (наприклад, мастоцитоз) указують на високий ризик розвитку тяжкої анафілаксії, баланс між потенційною користю та потенційною шкодою (в тому числі непрямою) свідчить на користь застосування премедикації системними стероїдами з антигістамінними препаратами або без них.

Для пацієнтів з анамнезом помірної реакції найдоцільнішим є спільне з лікарем прийняття рішення з огляду на індивідуальні ризики та переваги.

◉ *Чи рекомендована премедикація для пацієнтів з легкими реакціями на ЙКЗ в анамнезі?*

Премедикація не рекомендується для пацієнтів з легкими реакціями в анамнезі через несприятливе співвідношення користь/ризик. В окремих випадках можливе індивідуальне рішення після обговорення з пацієнтом.

◉ *Чи слід одразу робити заміну потенційно причинного ЙКЗ альтернативним?*

Безпосередній перехід від потенційно винного ЙКЗ може захистити від повторної реакції та бути ефективнішим за премедикацію.

Дослідження (Абе, Мак-Дональда та співавт. і метааналізні дані) послідовно демонструють обмежену ефективність премедикації: вона лише незначно знижує або взагалі не впливає на частоту повторних реакцій. Натомість перехід на альтернативний ЙКЗ виявився значно ефективнішим, знижуючи ризик повторних реакцій на 61% порівняно з використанням того самого агента.

Робоча консенсусна група рекомендує заміну при відомому провокувальному агенті для реакцій усіх ступенів тяжкості, «коли це можливо». Адже обмеженнями можуть стати: відсутність документованого винного ЙКЗ (лише 1,6% пацієнтів знають агент), логістичні складнощі, інституційні контракти з переважними постачальниками, обмеження багатодозових ін'єкторів та економічні фактори.

ВІДСТРОЧЕНІ РЕАКЦІЇ

Відстрочені реакції вважаються менш поширеними за гострі та становлять 0,5-23% всіх реакцій гіперчутливості на ЙКЗ. Проте частота відстрочених реакцій важко піддається точній оцінці через відтермінований початок (від годин до тижня), труднощі встановлення причинно-наслідкового зв'язку, незвернення або неправильну клінічну оцінку.

Відстрочені реакції пов'язані з Т-клітинно-опосередкованим механізмом. Алергологічні дослідження (шкірне тестування) вказують на імунологічний механізм у >50% випадків. Неіонні димерні ЙКЗ (йодиксанол) асоціюються з більшою кількістю шкірних реакцій порівняно з мономерними.

Корейський огляд >74 000 реакцій показав, що відстрочені реакції становили 11,4% всіх контрастних реакцій, >99% з них проявлялися шкірними симптомами, 88% – макулопапульозною екзантемою. Більшість класифікуються як легкі за ACR, але описано й тяжкі шкірні реакції: гострий генералізований екзантематозний пустульоз, DRESS-синдром, синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз.

◉ *Чи слід використовувати премедикацію та/або заміну ЙКЗ у пацієнтів з анамнезом відстроченої реакції?*

Наявні дані не підтверджують ефективність премедикації як стратегії профілактики повторних реакцій. Лише невелике ретроспективне дослідження показало можливу користь від застосування стероїдів до та після втручання в разі нетяжких відстрочених реакцій. Перехресна реактивність між ЙКЗ вища при відстрочених реакціях порівняно з негайними. Тому пацієнти з тяжкими шкірними реакціями повинні суворо уникати ЙКЗ надалі. Формальні рекомендації щодо безпосереднього переходу для нетяжких реакцій неможливі – рішення приймають пацієнт і лікар залежно від показань.

МІФИ ПРО ЙКЗ

Чи є алергія фактором ризику для негайних або відстрочених реакцій на ЙКЗ? Дослідження 1975 року в 112 003 пацієнтів показало асоціацію алергії з вищою частотою побічних реакцій на ВОКЗ. Однак це дослідження мало методологічні слабкості: дані отримано через анкетування без підтверджувального тестування, відсутність оцінки самоописаного анамнезу, неможливість відрізнити анафілаксію від вазовагальних та інших реакцій.

Чи пов'язана алергія на морепродукти з підвищеним ризиком анафілаксії від ЙКЗ та чи є вона показанням для премедикації? Опитування 2008 року показало, що більшість радіологів проводять скринінг на алергію на морепродукти та вводять премедикацію. Дослідження Шехаді, ймовірно, є джерелом помилкової думки. Чітка асоціація між алергією на морепродукти й ризиком реакцій на ЙКЗ не встановлена.

Пацієнти, які самостійно повідомили про алергію на морепродукти, та пацієнти з підтвердженою IgE-опосередкованою гіперчутливістю до ракоподібних не мають підвищеного ризику негайної або відстроченої реакції на ЙКЗ порівняно із загальною популяцією.

Чи пов'язана алергія на йод з підвищеним ризиком анафілаксії від ЙКЗ та чи є вона показанням для премедикації? Механізм реакцій на ЙКЗ пов'язаний, найімовірніше, з фізико-хімічними властивостями засобів, а не з умістом йоду. Сам йод не є частим алергеном, адже популяція піддається впливу йоду через йодовану сіль. Немає доказів підвищеного ризику реакцій на контрастні засоби в пацієнтів з «алергією на йод». Пацієнти з йодид-індукованим сіалоаденітом або реакцією на йодид калію також не є кандидатами для премедикації.

Чи є попередня негайна реакція на гадолінієвий контрастний засіб (ГКЗ) показанням для премедикації перед впливом контрасту? Кілька досліджень показали підвищений ризик реакції на ЙКЗ у пацієнтів з анамнезом реакції на ГКЗ, однак це були самозвітні реакції, деякі з яких не були імуноопосередкованими (наприклад, головний біль, запаморочення або реакція в місці ін'єкції). З фармакологічного погляду немає подібності між структурами ЙКЗ та ГКЗ для перехресної реактивності. Побічні реакції на ГКЗ виникають рідше (анафілаксія – 0,004-0,7%, тяжкі реакції – 0,001-0,01%). Наразі

немає доказів, що підтверджують премедикацію для ЙКЗ через анамнез реакції на ГКЗ.

ШКІРНЕ ТЕСТУВАННЯ ТА ШВИДКА МЕДИКАМЕНТОЗНА ДЕСЕНСИБІЛІЗАЦІЯ

Чи треба проводити шкірне тестування на ЙКЗ при анамнезі негайних реакцій? Європейські настанови рекомендують шкірне тестування з винним агентом і альтернативними контрастами для ідентифікації переносимого агента. У США таке тестування не проводиться рутинно через обмежений доступ.

Методика включає прик-тест з нерозведеними ЙКЗ і внутрішньошкірне тестування з розведенням 1:10. Тестування протягом 6 місяців після реакції має вищу чутливість. Результати внутрішньошкірних тестів можуть не мати оптимальної специфічності через подразнювальну дію; і навпаки, негативний шкірний тест не виключає повторної реакції. Направлення до алерголога може бути корисним за тяжких реакцій, але варто зважати, що близько 7% пацієнтів з негативним тестом реагували при повторному введенні ЙКЗ.

Чи треба проводити шкірне тестування на ЙКЗ для пацієнтів з анамнезом відстроченої реакції? Сьогодні використовуються патч-тестування та відстрочене внутрішньошкірне тестування (описана неподразнювальна концентрація – 1:10, оцінка результату через 24-72 години). Формальні рекомендації неможливі: точність діагностики недостатньо вивчена, рішення приймається індивідуально (особливо в разі нетяжких шкірних реакцій).

Чи слід використовувати шкірне тестування як інструмент попереднього скринінгу в пацієнтів без анамнезу реакцій? Ні. Емпіричне тестування надзвичайно низькочутливе (~0%) і не прогностичне для майбутніх реакцій, попередній скринінг не рекомендується.

Яку роль відіграє швидка десенсибілізація до ЙКЗ? Швидка десенсибілізація до ліків – це процедура, що використовується для індукції тимчасової толерантності до препарату в пацієнтів з попередньою негайною реакцією гіперчутливості, коли немає ідеальних альтернатив лікування. Протоколи успішно проводилися в пацієнтів з анафілаксією в анамнезі для коронарної ангіографії. Премедикація стероїдами або антигістамінними препаратами застосовувалася в усіх опублікованих протоколах швидкої десенсибілізації до ліків.

Література

Wang C., Ramsey A., Lang D., Copaescu A.M., Krishnan P., et al. Management and prevention of hypersensitivity reactions to radiocontrast media: a consensus statement from the American College of Radiology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Radiology. 2025; 315 (2): e240100. doi: 10.1148/radiol.240100.

АЛЕРГІЯ ТА СТРЕС: НЕЙРОІМУННІ МЕХАНІЗМИ Й ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Хронічний психологічний стрес протягом тривалого часу пов'язують з алергічними хворобами в клінічній практиці. Багато алергічних захворювань вважалися психосоматичними, а їхній перебіг – тяжчим у пацієнтів з високим рівнем психосоціального напруження.

Стрес активує вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркovики (ГГН), підвищуючи рівень кортизолу. Хоча кортизол має імуномодулювальну дію, він не пригнічує вивільнення гістаміну: навпаки, його рівень може зростати у відповідь на стрес, виступаючи біомаркером цього стану.

Алергічні хвороби часто мають психосоматичний компонент і можуть посилюватися на тлі хронічного стресу [1].

ГІСТАМІН: МЕДІАТОР ЗАПАЛЕННЯ, НЕЙРОМОДУЛЯТОР І БІОМАРКЕР СТРЕСУ

Гістамін – це біологічно активний амін, який синтезується в різних тканинах, зокрема в гранулоцитах (тучних клітинах, базофілах) і гістамінергічних нейронах, що експресують фермент гістидиндекарбоксилазу [1].

Його численні ефекти опосередковуються чотирма типами гістамінових рецепторів (H_1-H_4), які належать до суперродини рецепторів, з'єднаних із G-білками.

У центральній нервовій системі (ЦНС) гістамін є консервативним моноаміновим нейромодулятором, подібним до допаміну та норадреналіну. Його вивільнення відбувається через туберомамілярне ядро, що бере початок у задньому гіпоталамусі та проєктується майже на весь головний мозок, включно з корою, мигдалиною, стріатумом.

Хоча точні механізми ще досліджуються, відомо, що гістамін відіграє ключову роль у регуляції циклу сон – неспання; сигналізації насичення; когнітивних функцій тощо.

Щодо ролі гістаміну поза ЦНС, то в периферичних тканинах він діє як локальна сигнальна молекула, беручи участь у вродженій і адаптивній імунній відповіді, а також у функціонуванні шлунково-кишкового тракту.

Коли імуноглобуліни Е (IgE) зв'язуються з рецепторами високої афінності (наприклад, FcεRI) на тучних клітинах і базофілах, вивільняються прозапальні агенти: гістамін, триптаза, лейкотрієни та простагландини.

Периферичне вивільнення гістаміну відіграє роль у розвитку анафілаксії, яка проявляється генералізованою кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, гіпотензією, непритомністю, нудотою, спазмами й іншими симптомами.

Хронічне системне вивільнення гістаміну може спричинити загальні симптоми (втома, втрата ваги, нездужання), серцево-судинні прояви (гіпотензія, тахікардія), неврологічні ефекти (тривожність, безсоння, порушення пам'яті).

Гістамін залучений і в гострі, і в такі імунопатологічні захворювання, як алергічний риніт, атопічний дерматит, кон'юнктивіт, кропив'янка, астма, анафілаксія.

У разі хронічної кропив'янки описано дегрануляцію тучних клітин шкіри, опосередкований гістаміном ангіоневротичний набряк і сверблячі висипи.

Також гістамін залучений у вісцеральну гіперчутливість у деяких пацієнтів із синдромом подразненого кишківника.

Стан надмірного утворення тучних клітин (мастоцитоз) або їх надмірної активації також супроводжується порушенням гістамінової сигналізації.

ХРОНІЧНИЙ СТРЕС ЯК ТРИГЕР ГІСТАМІНОЗАЛЕЖНИХ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Хронічний стрес, особливо в умовах сучасної війни, вимушеного переміщення чи травматичних подій, активує вісь ГГН, що призводить до вивільнення кортизолу – ключового гормону адаптації. Хоча кортизол має імуномодулювальну дію, він не пригнічує вивільнення гістаміну. Навпаки, гістамінергічні нейрони можуть активуватися як частина нейроімунної відповіді на стрес, беручи участь у регуляції емоційного стану, сну та запалення.

Гістамін також вивільняється з тучних клітин (мастоцитів), які чутливо реагують на нейропептиди стресу, зокрема субстанцію Р. Це створює додатковий механізм зв'язку між психоемоційним станом й алергічними реакціями.

Як медіатор запалення, гістамін зумовлює вазодилатацію, підвищення проникності капілярів, а також набряк, свербіж і ринорею – класичні симптоми алергії. У стані хронічного стресу ці реакції можуть бути значно

підсилені, навіть за мінімального контакту з алергеном, що ускладнює перебіг алергічних захворювань.

Стрес також знижує поріг активації тучних клітин, що призводить до їхньої гіперреактивності. У такому стані вони здатні вивільняти гістамін навіть без прямого контакту з алергеном. Це пояснює, чому в людей з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) або хронічним стресом алергічні реакції можуть бути частішими, інтенсивнішими та менш контрольованими [1].

Клінічні спостереження свідчать про негативний вплив стресу на перебіг алергічних захворювань. Це підтверджується дослідженнями, які показали, що алергічні реакції можуть модулюватися настроєм і психоемоційними стресорами. У дослідженні за участю студентів із бронхіальною астмою було оцінено рівень еозинофілів у мокротинні та крові до й після алергенного виклику в умовах різного рівня психоемоційного навантаження. У періоди низького (середина семестру) та високого стресу (іспитова сесія) базові показники еозинофілів у мокротинні залишалися подібними. Однак після алергенного виклику в умовах іспитового стресу рівень еозинофілів зростав значно більше й залишався підвищеним довше, ніж у період відносного спокою. Аналогічну динаміку зафіксовано в периферичній крові: концентрація еозинофілів до та після провокації була істотно вищою під час іспитів порівняно із серединою семестру [2].

У пацієнтів із тривожними розладами, депресією та ПТСР спостерігаються загострення атопічного дерматиту, алергічного риніту, резистентного до стандартної терапії, а також виражені психосоматичні компоненти алергопатології, що ускладнюють діагностику та лікування [1].

ПСИХОНЕЙРОІМУННИЙ ЗВ'ЯЗОК У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Алергічні хвороби є наслідком імунорегуляторного дисбалансу, при якому переважає відповідь Т-хелперів 2-го типу (Th2). Ключову роль відіграє IgE, котрий зв'язується з тучними клітинами через рецептори високої афінності до IgE (FcεRI). Повторний контакт з алергеном активує ці клітини, спричиняючи швидке вивільнення медіаторів запалення: гістаміну, лейкотрієнів, триптази тощо, що, своєю чергою, провокує типові симптоми алергії: набряк, свербіж, ринорею, бронхоспазм.

Пізні алергічні реакції розвиваються через 6-24 години після впливу алергену, коли до уражених тканин рекрутуються еозинофіли, нейтрофіли, Т-лімфоцити та макрофаги. Цитокіни Th2, зокрема інтерлейкін-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 та ІЛ-13, підтримують хронічне запалення, спричиняючи гіперплазію епітелію, фіброз і гіперреактивність дихальних шляхів за бронхіальної астми, а також порушення бар'єрної функції шкіри за атопічного дерматиту [2].

Хронічний психосоціальний стрес, як показано в дослідженнях, зумовлює зсув балансу між Т-хелперами 1-го типу (Th1) і Th2 у бік останніх, що може погіршувати перебіг алергічних захворювань. Зазначене стало підґрунтям для розроблення терапевтичних підходів, які включають зниження рівня стресу як один зі способів контролю алергічних симптомів. Механізми впливу стресу на імунну відповідь при алергії наведено на рисунку.

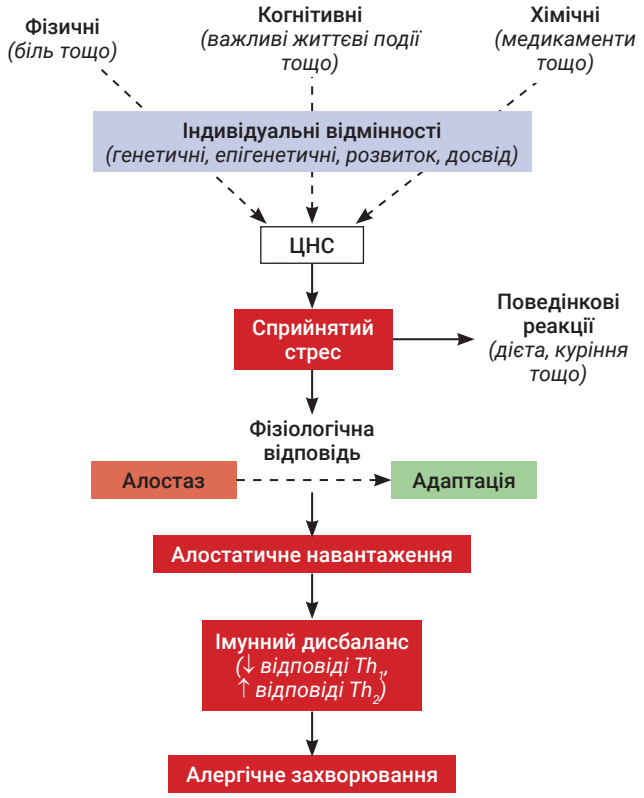


Рис. Парадигма стресу й алергічних захворювань [2]

Спільні патофізіологічні риси мають як алергія, так і ПТСР: дисбаланс цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин-α), гіперреактивність тучних клітин, нейроімунна активація через вісь ГГН. Це створює біологічне підґрунтя для того, щоб розглядати алергію не лише як імунну, а і як психонейроімунну проблему [1].

Отже, в сучасних умовах, коли рівень хронічного стресу зростає, надзвичайно важливо враховувати психоемоційний стан пацієнта при лікуванні алергічних захворювань. Стрес не лише посилює запальні реакції, а й зумовлює гістамінергічну гіперактивність, що ускладнює перебіг алергії.

У таких випадках ефективне лікування має включати одночасний контроль психоемоційного стану та своєчасну корекцію симптомів алергопатології. Призначення антигістамінних препаратів набуває особливого значення: блокада H_1-рецепторів не лише зменшує класичні прояви алергії (свербіж, набряк, ринорею), але й може чинити анксіолітичний ефект, знижуючи нейроімунну активацію, пов'язану зі стресом.

АНТИГІСТАМІНИ В КОНТЕКСТІ НЕЙРОІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Антигістаміни – це різноманітний клас фармакологічних засобів, які стабілізують один або кілька гістамінових рецепторів. Більшість з них класифікуються як інверсні агоністи – подібні до антагоністів, але з додатковою здатністю запобігати базовій (спонтанній) активації рецептора [1].

Термін «антигістамін» є умовним; точніше було би говорити про препарати з антигістамінергічними властивостями, оскільки такі властивості мають не лише класичні протиалергічні засоби, а й деякі антидепресанти, антипсихотики та седативні препарати.

Понад 40 сучасних антигістамінних препаратів діють переважно на H_1-рецептори гістаміну. Хоча їх часто призначають саме для блокади гістамінової активності, важливо враховувати ширший фармакодинамічний і фармакокінетичний профіль, який може суттєво варіюватися залежно від конкретного засобу.

Антигістаміни традиційно асоціюються з лікуванням алергічних реакцій, однак їхній терапевтичний потенціал значно ширший. Сучасні дослідження демонструють ефективність цих препаратів у лікуванні неврологічних і психоемоційних станів, зокрема безсоння та тривожності.

Гістамінергічні нейрони відіграють ключову роль у регуляції циклу сну – неспання. Вони активізуються під час періодів бадьорості, стимулюючи мозкову активність. Блокада H_1-рецепторів сприяє зниженню цієї активності, що може полегшити засинання та покращити якість сну.

Оскільки гістамін є чутливим маркером стресу, його надмірна активність може спричиняти розвиток тривожних розладів. Антигістамінні препарати, що блокують H_1-рецептори, демонструють анксіолітичний ефект – здатність зменшувати тривожність і стабілізувати емоційний стан пацієнта [1].

ЦЕТИРИЗИН – СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО КОНТРОЛЮ АЛЕРГІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ

Цетиризин є представником другого покоління антигістамінних препаратів, що демонструє високу селективність до H_1-рецепторів гістаміну та має мінімальний седативний ефект [3].

Хоча цетиризин не впливає на причину стресу, він ефективно контролює клінічні прояви алергії, які можуть загострюватися на тлі психоемоційного навантаження. Його механізм дії полягає в блокуванні H_1-рецепторів, що запобігає активації гістамінергічної відповіді навіть за умови базальної активності рецептора.

У результаті препарат забезпечує стабільний контроль симптомів алергії, знижуючи ризик їх посилення під впливом стресових чинників. Цетиризин ефективно усуває основні прояви алергії – набряк, свербіж, ринорею, сльозотечу та бронхоспазм. Його низький седативний потенціал порівняно з антигістамінами першого покоління робить препарат зручним для щоденного застосування.

Цетиризин призначають для лікування інтермітивного й персистивного алергічного риніту, гострої та хронічної (спонтанної або індукованої) кропив'янки, а також для полегшення симптомів алергії, як-от свербіж, чхання та закладеність носа. У дослідженнях він продемонстрував ефективність у зменшенні симптомів алергічного риніту, кропив'янки й інших IgE-опосередкованих станів [3, 4].

Препарат характеризується високою біодоступністю та швидким усмоктуванням: максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 1 годину після приймання. Метаболізм мінімальний, основний шлях виведення – нирки. Тривалість дії становить близько 24 годин, що дає змогу приймати препарат 1 раз на добу [3].

Цетиризин не застосовують у разі гіперчутливості до активної речовини або похідних піперазину, а також у разі тяжкої ниркової недостатності, коли потрібна корекція дози. Застосування препарату під час вагітності вимагає обережності (категорія B), а в період грудного вигодовування треба враховувати його здатність проникати в грудне молоко. Водночас результати досліджень свідчать, що застосування цетиризину під час вагітності не пов'язане зі зростанням ризику несприятливих наслідків [5]. Дозування для дітей визначається індивідуально, залежно від віку.

Завдяки поєднанню ефективності, безпеки та зручності застосування цетиризин є сучасним стандартом антигістамінної терапії, особливо в умовах підвищеного психоемоційного навантаження.

Література

1. *Gunther M., et al. Antihistamines: indications, interactions, and adverse effects. Prim. Care Companion CNS Disord. 2025; 27 (5): 25f03958. doi: 10.4088/PCC.25f03958.*
2. *Dave N.D., et al. Stress and allergic diseases. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2011; 31 (1): 55-68. doi: 10.1016/j.iac.2010.09.009.*
3. *Naqvi A., et al. Cetirizine. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 31747183.*
4. *Ben-Shoshan M., et al. Urticaria. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2024; 20 (Suppl. 3): 64. doi: 10.1186/s13223-024-00931-6.*
5. *Golembesky A., et al. Safety of cetirizine in pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 38 (7): 940-945. doi: 10.1080/01443615.2018.1441271.*

ОНОВЛЕННЯ ЩОДО КЛАСИФІКАЦІЇ ТА РУТИННОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА НПЗП: ПОЗИЦІЯ ВСЕСВІТНЬОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ АЛЕРГІЇ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Реакції гіперчутливості (РГ) на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) класифікують як негайні (або гострі) й уповільнені. Негайні реакції виникають протягом кількох годин (≤6 годин) після впливу препарату, тоді як уповільнені – протягом >6 годин. Негайні реакції на НПЗП поділяють на чотири клінічні типи: респіраторне захворювання, що загострюється під дією НПЗП (РЗЗДН), шкірне захворювання, що загострюється під дією НПЗП (ШЗЗДН), НПЗП-індукована кропив'янка / ангіоневротичний набряк (НІКА) й індукована одним конкретним НПЗП кропив'янка / ангіоневротичний набряк / анафілаксія (І1НКАА). На відміну від останнього, тип НІКА стосується реакцій на ≥2 НПЗП, які належать до різних хімічних груп (табл. 1). Однак у деяких пацієнтів з НІКА можуть залучатися дві системи органів (як-от шкіра та дихальні шляхи, шкіра та шлунково-кишковий тракт). Такі реакції називають «змішаними» та визначають їх як «легкі» анафілактичні реакції. У педіатрії цей тип реакції є визнаним станом – НПЗП-індукована кропив'янка / ангіоневротичний набряк / анафілаксія (НІКАА). Цю абревіатуру запропоновано поширити на дорослих, і вона використана в цій статті замість НІКА.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація НПЗП за хімічною структурою

Хімічна група	Лікарський засіб
Похідні саліцилової кислоти	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), саліцилат натрію, салсалат, дифлунізал, сульфасалазин
Похідні пропіонової кислоти	Дексібупрофен, декскетопрофен, фенопрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен
Похідні оцтової кислоти	Ацеклофенак, диклофенак, етодолак, фентіазак, кеторолак, індометацин, суліндак, толметин
Похідні антранілової кислоти (фенамати)	Етофенамат, флуфенамінова кислота, меклофенамінова кислота, мефенамінова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамінова кислота
Похідні піразолону	Амінофеназон, дипірон (метамізол, норамідопірин), фенілбутазон, пропіфеназон
Похідні енолової кислоти (оксиками)	Лорноксикам, мелоксикам[1], піроксикам, теноксикам
Похідні параамінофенолу	Парацетамол[3]
Похідні сульфонаніліду	Німесулід[1]
Коксиби[2]	Целекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб

Примітки. [1] Мелоксикам і німесулід є переважними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). [2] Селективні інгібітори ЦОГ-2. [3] Парацетамол часто включають до категорії НПЗП, однак він має незначну протизапальну активність, а пригнічення ЦОГ-1 відзначається лише при кумулятивних дозах >4 г на добу.

НПЗП можуть діяти як чинники, що загострюють, або як кофактори РГ до харчових алергенів. У разі харчової алергії, що загострюється під дією НПЗП (ХАЗДН), НПЗП посилюють РГ до продуктів харчування в осіб, які без приймання НПЗП мають легкі РГ (як-от синдром оральної алергії). При харчовій алергії, що індукується під дією НПЗП (ХАІДН), пацієнти можуть повністю переносити їжу, якщо її вживати окремо, але відчувати системну реакцію (як-от кропив'янку / ангіоневротичний набряк, анафілаксію) після її вживання в поєднанні з НПЗП (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Класифікація РГ на НПЗП

Фенотип	Клінічні прояви	Тип	Основна хвороба	Механізм	Перехресна реактивність
РЗЗДН	Класичний варіант: закладеність, свербіж носа, ринорея, чхання та/або бронхоспазм	Негайний (≤6 годин)	Хронічний риносинусит з поліпами носа та/або астмою	Пригнічення ЦОГ-1	Так
	Змішаний варіант: плюс шкірні або інші нереспіраторні симптоми				
ШЗЗДН	Класичний варіант: кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк	Негайний (≤6 годин)	Хронічна спонтанна кропив'янка чи рецидивна кропив'янка	Пригнічення ЦОГ-1	Так
	Змішаний варіант: плюс респіраторні симптоми				
НІКАА	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія	Негайний (≤6 годин)	Немає	Пригнічення ЦОГ-1	Так
І1НКАА			Немає	IgE-опосередкований	Ні
ХАЗДН/ХАІДН			Харчова гіперчутливість/ сенсибілізація	НПЗП діє як чинник обтяження (ХАЗДН) або кофактор (ХАІДН)	
РГУТ1	КД, ФМВ, ММВ, ФАКД, СМІЗЕ, тяжкі шкірні реакції, васкуліт	Відстрочений (>6 годин)	Немає	Т-клітинний	Ні

РГ уповільненого типу, спричинені одним конкретним НПЗП (РГУТ1), мають переважно шкірні прояви. Найчастіші з них, як-от фіксований медикаментозний висип (ФМВ), морбіліформний медикаментозний висип (ММВ), симетрична медикаментозна інтертригінозна та згинальна екзантема (СМІЗЕ), контактний дерматит (КД) та фотоалергічний КД (ФАКД) є легкими/помірними. Рідше НПЗП можуть зумовлювати тяжкі шкірні реакції, як-от синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

Ця позиція Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization – WAO) має на меті оновити як класифікацію РГ на НПЗП, так і рекомендації щодо їх діагностики.

ДІАГНОСТИКА РЗЗДН

Діагноз РЗЗДН можна встановити лише на підставі анамнезу та фізикального огляду. Клініцисти мають підтвердити ознаки кожного компонента тріади: астми, хронічного риносинуситу з носовими поліпами (ХРСзНП) та респіраторних реакцій на інгібітори ЦОГ-1. Діагноз астми встановлюють на підставі симптомів і ознак зворотної обструкції та/або гіперреактивності бронхів, а ХРСзНП – на підставі симптомів і передньої риноскопії або назальної ендоскопії.

Діагноз РГ до інгібіторів ЦОГ-1 передбачає розвиток гострих симптомів ураження дихальних шляхів після приймання терапевтичної дози інгібітора ЦОГ-1. Анамнез респіраторних реакцій більш ніж на один інгібітор ЦОГ-1 підтверджує перехресну реактивність до НПЗП, що спостерігається при РЗЗДН.

Пероральний провокаційний тест (ПТ) з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) є золотим стандартом діагностики РГ до НПЗП, а також чутливим і специфічним для РЗЗДН. Переносимість 325 мг АСК під час ПТ без реакції з боку дихальних шляхів зазвичай виключає РГ до інгібіторів ЦОГ-1. Жоден тест *in vitro* не є чутливим або надійним для діагностики РЗЗДН.

ДІАГНОСТИКА ШЗЗДН

У пацієнтів із ШЗЗДН ПТ з АСК при активній хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) або рецидивній кропив'янці проводити не рекомендується. Пацієнти з неконтрольованою кропив'янкою навряд чи перенесуть ці НПЗП у будь-якій дозі. Наявність в анамнезі шкірних реакцій до ≥2 інгібіторів ЦОГ-1, які належать до різних хімічних груп, підтверджує перехресну реактивність НПЗП, що спостерігається при ШЗЗДН.

ДІАГНОСТИКА НІКАА

Для діагностики НІКАА застосовували тест активації базофілів (ТАБ). Чутливість ТАБ є високою, але він має дуже низьку специфічність, тому ним тепер не послуговуються.

Пероральні ПТ є золотим стандартом для доказу РГ до НПЗП. Однак у пацієнтів без ХСК, які повідомляють про нещодавні (<5 років тому) та добре задокументовані уртикарні, або ангіоневротичні,

або анафілактичні реакції на ≥2 хімічно не пов'язані НПЗП, можна діагностувати НІКАА анамнестично. Пацієнтам із сумнівними чи давніми реакціями (>5 років тому) на ≥2 різні НПЗП рекомендовано проводити ПТ з АСК. Пацієнтам з позитивною реакцією підтверджують діагноз НІКАА. Пацієнтам, які переносять ПТ з АСК, слід виконати ПТ з підозрюваним НПЗП. ПТ є найкращим способом розрізнити НІКАА й І1НКАА, а також виключити РГ до НПЗП. Через занепокоєння щодо побічних ефектів АСК, зокрема синдрому Рея, більшість європейських дитячих алергологів не проводять ПТ з АСК. Протоколи ПТ розглядають початок з низької дози (тобто однієї десятої або чверті терапевтичної дози). У двохетапних тестах більшість реакцій на другий крок виникають через 60 хвилин, тому рекомендовано триваліше спостереження після другої дози (до 120 хвилин).

ДІАГНОСТИКА І1НКАА

Діагноз І1НКАА ґрунтується на анамнезі негайних уртикарних, або ангіоневротичних, або анафілактичних реакцій на один НПЗП чи на ≥2 НПЗП, що належать до однієї хімічної групи, в пацієнта без ХСК. Діагноз вважається встановленим, якщо після реакції (-й) в анамнезі пацієнт має толерантність до хімічно не пов'язаних НПЗП. Для діагностики І1НКАА можуть бути корисними шкірні тести (ШТ) з підозрюваним НПЗП. У таблиці 3 наведено найвищі неподразнювальні концентрації НПЗП для ШТ. Проте ШТ не можна рекомендувати для більшості НПЗП, оскільки вони не стандартизовані та їхня негативна прогностична цінність іще не встановлена. ПТ з підозрюваними НПЗП протипоказані пацієнтам з тяжкою анафілаксією. Найефективнішою діагностичною методикою в пацієнтів, які повідомляють про І1НКАА, є ПТ з АСК або іншим потужним інгібітором ЦОГ-1, як-от ібупрофен, якщо АСК є підозрюваним препаратом.

ДІАГНОСТИКА ХАЗДН/ХАІДН

Пацієнтів, які повідомляють про негайні шкірні та/або анафілактичні реакції на НПЗП, слід ретельно розпитати про часовий інтервал між впливом НПЗП та останнім прийомом їжі, а також про всі продукти, що вони споживали протягом 4 годин до або після приймання НПЗП. Вони мають пройти алергологічне тестування (ШТ, прик-тести й аналізи на специфічні IgE) з основними харчовими алергенами відповідного регіону. Пацієнти з позитивними тестами на продукти мають пройти ПТ з відповідними НПЗП з уникненням причинних продуктів протягом 4 годин до та після ПТ.

ТАБЛИЦЯ 3. Найвищі неподразнювальні концентрації НПЗП, рекомендовані для шкірних і патч-тестів

НПЗП	Шкірні прик-тести	Внутрішньошкірні тести	Патч-тести	Фотопатч-тести
			Концентрація у вазеліні (петролатумі)	
АСК			10%*	
Декскетопрофен				1%
Ібупрофен			Від 10%* до 30%#	5%
Кетопрофен	5 мг/мл	5 мг/мл	Від 2,5%* до 30%	1%*
Диклофенак	2,5 мг/мл	2,5 мг/мл	5%*	5%*
Кеторолак	1 мг/мл	1 мг/мл		
Етофенамат			30%	2%
Ніфлумова кислота			Чистий (гель)	
Метамізол	400 мг/мл	40 мг/мл	10% вода – вазелін	
Інші піразолони	0,1 мг/мл	0,1 мг/мл		
Піроксикам	2 мг/мл	2 мг/мл	1%*	1%*
Інші ін'єкційні НПЗП	0,1 мг/мл	0,1 мг/мл		
Парацетамол	10 мг/мл	1 мг/мл	10%*	
Целекоксиб			30%&	

*Примітки. * Доступний у вигляді готового до використання матеріалу. # Таблетка 400 мг, розведена у воді, вазеліні або спирті. & Таблетка 100 мг.*

ТАБЛИЦЯ 4. Тести *in vivo* для оцінювання уповільнених шкірних реакцій на НПЗП

Тип реакції	Основні НПЗП[1]	Часовий інтервал[2]	Патч-тести	Шкірні прик-тести	Внутрішньошкірні тести	ПТ з препаратами
				з відкладеною оцінкою (через 24-48 годин)		
ММВ	Метамізол, кетопрофен	4-14 днів	Корисні	Обмежене значення	Корисні	Після негативних ШТ за легких/помірних реакцій
КД	Кетопрофен	4 дні – тижні	Корисні	Невідомо	Невідомо	Невідомо
Системний (алергічний) КД	Звіти про <5 позитивних випадків	4 дні – тижні	Корисні	Обмежене значення	Невідомо	Після негативних ШТ
СМІЗЕ	Звіти про <5 позитивних випадків	До 7 днів	Корисні	Обмежене значення	Корисні	Після негативних ШТ
ФАКД	Кетопрофен, декскетопрофен, етофенамат, піроксикам	Дні – роки	Фотопатч-тести в низьких концентраціях (1-5% у вазеліні) з опроміненням УФ-А 5 Дж/см-2	Не має значення	Не має значення	Не має значення без впливу УФ-променів
ФМВЗ	Метамізол, кетопрофен, піроксикам, мефенамінова кислота, еторикоксиб	30 хвилин – 8 годин після повторного застосування	Корисні при застосуванні на ділянці висипки	Некорисні	Некорисні	У повній дозі, якщо патч-тести або тести на повторне застосування негативні
Генералізований бульозний ФМВ	Звіти про <5 позитивних випадків	4 дні – тижні	Можуть бути корисними	Протипоказані	Протипоказані	Протипоказані
ГГЕП	Звіти про <5 позитивних випадків	1-12 днів	Корисні	Обмежене значення	Потенційно корисні	Протипоказані з підозрюваними препаратами та препаратами з перехресною реакцією
DRESS-синдром	Звіти про <5 позитивних випадків	2-8 тижнів	Корисні, через 6 місяців після загоєння	Обмежене значення	Оцінка через 24 години	
Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз	Звіти про <5 позитивних випадків	4-28 днів	Низька чутливість	Невідоме значення	Протипоказані з підозрюваними препаратами	
Васкуліт / реакції за типом сироваткової хвороби		7-21 день	Не має значення	Не має значення	Не має значення	Протипоказані

Примітки. [1] Виявлено позитивними результатами патч-тестів та/або ШТ щонайменше в 5 пацієнтів відповідних досліджень, проведених протягом останнього десятиліття. [2] Часовий інтервал між початком приймання препарату та реакцією. При повторних реакціях цей інтервал короткий, аніж у першої реакції. [3] НПЗП є однією з найпоширеніших причин ФМВ у світі.

ДІАГНОСТИКА РГУТ1

Діагноз головним чином ґрунтується на клінічному анамнезі та тестах *in vivo*, відібраних відповідно до типу реакції (табл. 4). Для ідентифікації причинного НПЗП, а також для оцінювання перехресних РГ використовують патч-тести, шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести з відкладеною оцінкою. Лише обмежена кількість молекул для патч-тестування доступна у вигляді готового до використання матеріалу (табл. 3). Матеріал для тестування НПЗП, не доступний у готовому вигляді, має готуватися власними силами з препаратів, що використовують пацієнти. Матеріал треба змішувати з вазеліном, щоб мати активний інгредієнт у кінцевому 10% розведенні.

ВИСНОВКИ

Оновлена та правильна класифікація РГ на НПЗП має важливий вплив на діагностику й ведення пацієнтів, які повідомляють про такі реакції, позитивно впливає на надання медичної допомоги та результати лікування пацієнтів, особливо для тих, у кого РГ до НПЗП виключені.

Література

Romano A., Valluzzi R.L., Alvarez-Cuesta E., Ansotegui I., Asero R., et al. Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: a WAO statement. World Allergy Organ. J. 2025; 18 (8): 101086. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101086.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ OMRIA RWE: ПЕРОРАЛЬНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ЛІЗАТ ОМ-85 ЗАПОБІГАЄ ІНФЕКЦІЯМ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ АСТМІ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Респіраторні інфекції (РІ) є важливою проблемою охорони здоров'я із серйозними клінічними й економічними наслідками. Бронхіальна астма вражає понад 300 мільйонів людей у світі й асоціюється з підвищеною схильністю до рецидивних РІ. Переважна більшість РІ в цій когорті зумовлена різними підтипами риновірусів людини (HRV), аденовірусів (HAdV), коронавірусів (наприклад, SARS-CoV-2), вірусів грипу (IFV) та респіраторно-синцитіальних вірусів (RSV). Бактеріальні патогени, особливо в разі синуситу або пневмонії, також відіграють вирішальну роль у загостренні РІ.

Рецидиви РІ спричиняють зниження функції легень і погіршення якості життя пацієнтів, будучи тригерами загострень астми; їх лікування становить ≈80% загальних витрат на лікування астми. Надмірне використання антибіотиків асоціюється з антибіотикорезистентністю, дисбактеріозом, що погіршує імунний захист і посилює ризик атопії. Крім того, РІ часто є причиною ескалації терапії астми, зокрема призначення пероральних кортикостероїдів (КС), які мають широкий спектр побічних ефектів. Отже, профілактика РІ має значення для покращення лікування астми та зменшення витрат на охорону здоров'я.

Сучасні стратегії боротьби з РІ насамперед передбачають вакцинацію. Проте неповне охоплення вакцинацією, нестабільна ефективність і відсутність вакцин проти багатьох респіраторних вірусів підкреслюють потребу в альтернативних підходах. Згідно з «гігієнічною гіпотезою» вплив мікробних продуктів, зокрема бактеріальних лізатів, може зміцнити імунний захист і зменшити частоту РІ.

ОМ-85 – це пероральний препарат ліофілізованих бактеріальних лізатів 8 поширених респіраторних патогенів: *Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans* і *Neisseria catarrhalis*. У дослідженнях *in vitro*, на тваринних моделях і в клінічних випробуваннях ОМ-85 продемонстрував противірусні й імуномодулювальні властивості. Отже, ОМ-85 здатний убезпечити від широкого спектра респіраторних вірусів, включно з HRV, IFV, RSV та SARS-CoV-2. Препарат продемонстрував ефективність у профілактиці РІ в дітей і вразливих групах дорослих, зокрема в пацієнтів із хронічним бронхітом, хронічним обструктивним захворюванням легень і пацієнтів на гемодіалізі. Проте дані щодо ефективності ОМ-85 у профілактиці рецидивів РІ в дорослих з астмою обмежені.

Реальну ефективність ОМ-85 як додаткової терапії в дорослих з алергічною астмою фенотипу T2-high оцінювало дослідження OMRIA RWE.

МЕТОДИ

➢ *Дизайн дослідження*

OMRIA RWE – багатоцентрове обсерваційне контрольоване когортне дослідження з реальної клінічної практики IV фази, проведене в 3 різних алергологічних відділеннях у Греції. Учасниками були пацієнти з алергічною астмою середнього-тяжкого ступенів з документованими регулярними спостереженнями що 3 місяці впродовж ≥12 місяців до початку дослідження (дані від серпня 2021 р. до липня 2023 р. були зібрані ретроспективно) та впродовж дослідження. Метою було оцінити, чи додавання ОМ-85 до стандартної терапії (СТ) астми здатне зменшити кількість і тяжкість клінічних епізодів, що свідчать про РІ в цій когорті. Для забезпечення конфіденційності всі дані пацієнтів були анонімними, кожен учасник підписував інформовану згоду.

➢ *Пацієнти*

До участі в дослідженні допускали дорослих віком 18-80 років зі встановленим діагнозом алергічної астми середнього або тяжкого ступеня («тяжка для лікування астма»). Пацієнти отримували СТ 4-го кроку GINA та мали добрий контроль симптомів – бал >19 за тестом контролю астми (ACT – Asthma Control Test). Незважаючи на добрий контроль,

у них спостерігалися часті загострення за попередні 12 місяців – принаймні 2 легких-помірних або ≥1 тяжке документоване загострення, що потребувало госпіталізації.

СТ включала:

1) терапію 4-го кроку за GINA: будесонід 200 мкг + формотерол 6 мкг на інгаляцію як підтримувальна терапія (2 інгаляції двічі на день), а також за потреби для полегшення симптомів (стратегія MART);

2) профілактичні щеплення, зокрема щорічну вакцинацію проти грипу (анти-IFV), пневмококову кон'юговану вакцину (PCV13) та 3 дози вакцини проти COVID-19 (Pfizer-BioNTech);

3) лікування супутніх захворювань і модифікованих чинників ризику для зменшення загострень.

За рекомендаціями лікаря частина пацієнтів додатково отримувала OM-85, щоб запобігти рецидивам РІ й уникнути загострень астми. Терапія OM-85 передбачала пероральне приймання 1 капсули 7 мг на день протягом 10 днів щомісяця; загалом було 2 тримісячні курси (серпень – жовтень і лютий – квітень) із 2 тримісячними перервами (листопад – січень і травень – липень).

Початкові клінічні характеристики пацієнтів представлено в таблиці 1. Основним критерієм вилучення було застосування пероральних КС або інших імуносупресантів.

➢ ***Процедури***

Для визначення пацієнтів, які відповідають критеріям залучення, використовували аналітичну систему MedExpress. Усі зареєстровані клінічні епізоди респіраторних симптомів (табл. 2) зі встановленим лікарем діагнозом РІ впродовж 12 місяців (від серпня 2022 р. до липня 2023 р.) отримано з медичних карток пацієнтів. Тяжкість клінічних епізодів оцінювали за 3-бальною шкалою, вказуючи середній індекс тяжкості (mSI): 1 – легкий епізод (легка закладеність носа чи нежить, які не впливають на повсякденну діяльність); 2 – помірний епізод (симптоми, що впливають на повсякденну діяльність, але не порушують сон); 3 – тяжкий епізод (труднощі зі сном і диханням).

Оскільки анамнез попередніх загострень є важливим чинником, що збільшує ризик майбутніх загострень, реєструвалися всі загострення астми за 12 місяців до початку застосування OM-85 і через 12 місяців після цієї дати. Клінічно значуще загострення астми визначалося як початок та/або погіршення хронічних симптомів з боку дихальних шляхів, що спричиняло клінічно значущий дистрес або порушення в соціальних, професійних чи інших важливих сферах функціонування та потребувало будь-якої з таких дій: а) застосування системних КС протягом ≥3 днів; б) збільшення підтримувальної дози пероральних КС протягом ≥3 днів або одноразова

ТАБЛИЦЯ 1. Початкові клінічні характеристики пацієнтів

	Група СТ[1] (N=67)	Група OM-85[2] (N=70)	Загалом (N=137)
Жінки, n (%)	36 (53,7)	45 (64,3)	81 (59,1)
Чоловіки, n (%)	31 (46,3)	25 (35,7)	56 (40,9)
Вік у роках, M±SD	51,7±16,6	51,4±17,17	51,6±16,84
Індекс маси тіла в кг/м^2, M±SD	30,0±5,96	28,7±6,02	29,3±6,01
Куріння в пачко-роках, M±SD	5,2±11,4	4,6±9,9	4,9±10,7
Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду в мл, M±SD	2209,3±1806,8	2203,6±1771,8	2206,4±1782,4
Серцево-судинні хвороби, n (%)	8 (11,9)	9 (12,9)	17 (12,4)
Цукровий діабет, n (%)	6 (9,0)	7 (10,0)	13 (9,5)
Гастроезофагеальний рефлюкс, n (%)	14 (20,9)	16 (22,9)	30 (21,9)
Риносинусит + назальні поліпи, n (%)	8 (11,9)	10 (14,3)	18 (13,1)
Попередні загострення, M±SD	3,40±1,00	3,40±1,05	3,40±1,02

Примітки: [1] лише СТ; [2] СТ + OM-85; M±SD – середнє значення ± стандартне відхилення.

ТАБЛИЦЯ 2. Клінічні симптоми, що вказують на РІ

Симптоми застуди	Чхання, закладеність носа, біль у горлі, кашель, постназальне затікання, сльозотеча, субфебрильна температура
Симптоми бронхіту	Субфебрильна температура, закладеність у грудях, хрипи або свист під час дихання, продуктивний кашель, відчуття виснаження чи втоми та рентгенограма грудної клітки, що виключала пневмонію
Симптоми синуситу	Зелені чи жовті виділення з носа, закладеність носа, біль і чутливість у ділянці щоки, очей або чола, лихоманка ≥38 °C, зубний біль, зниження нюху, неприємний запах з рота
Симптоми пневмонії	Кашель, зеленувате/жовте слизисте харкотиння, лихоманка, пітливість, озноб, задишка, прискорене поверхневе дихання та рентгенограма грудної клітки з ознаками консолідації
Симптоми астми	Рецидивні епізоди гострої задишки, поєднання гострих епізодів сухого кашлю, хрипів та/або стиснення в грудях

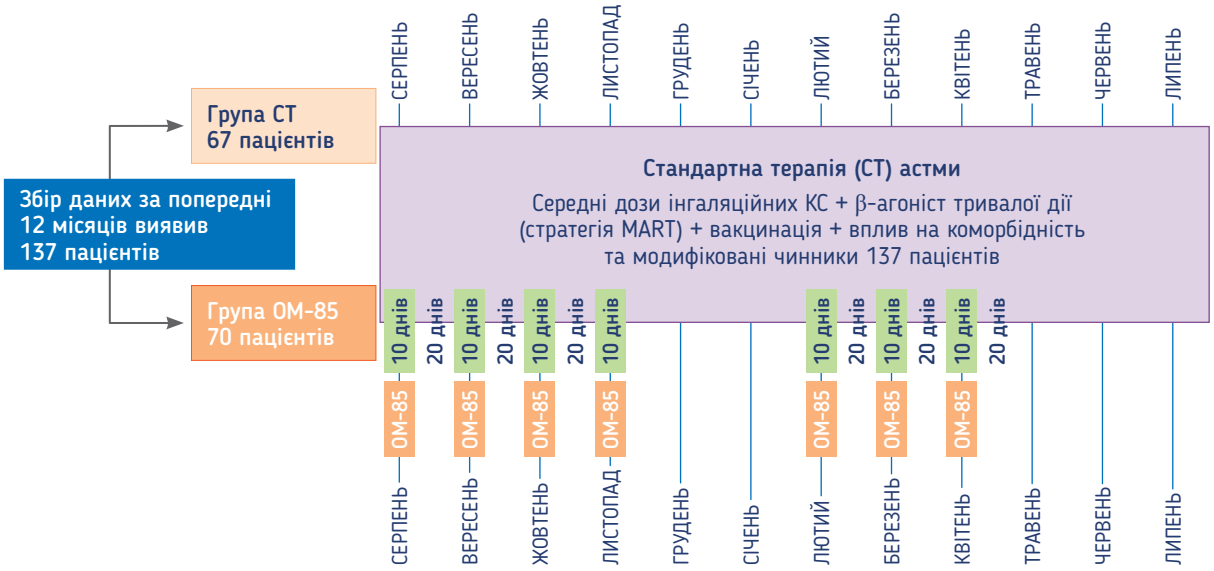


Рис. 1. Дослідження OMRIA RWE

депо-ін'єкційна доза КС; в) візит до відділення невідкладної допомоги, що потребував застосування системних КС; г) госпіталізація. Інформацію щодо призначення антибіотиків та/або циклів пероральних КС, загострень астми, позапланових візитів і госпіталізації також отримували з медичних записів. Окрім того, в системі електронних рецептів Національної системи охорони здоров'я проводився пошук рецептів на антибіотики та/або системні КС, а також будь-яких візитів до відділення невідкладної допомоги чи госпіталізацій, не зазначених у медичних картках учасників дослідження. Знайдені дані додавалися до медичних карток і використовувалися для аналізу результатів. Потім пацієнтів розподілили на дві групи: СТ й ОМ-85, до якої увійшли пацієнти, котрі додатково отримували ОМ-85 (рис. 1).

Первинними кінцевими точками дослідження були:

1) загальна кількість клінічних епізодів, що вказують на PI;

2) тяжкість клінічних епізодів у кожній групі впродовж 12 місяців.

Вторинні кінцеві точки включали загальну кількість загострень астми, циклів пероральних КС і антибіотиків, а також кількість позапланових візитів і госпіталізацій у кожній із груп.

➢ *Статистичний аналіз*

Для оцінювання впливу лікування препаратом ОМ-85 на всі первинні та вторинні кінцеві точки використовувався аналіз регресії Пуассона. Для оцінювання параметра надмірної дисперсії застосовувався аналіз негативної біноміальної регресії. Великі значення параметра надмірної дисперсії вказують на відсутність значної дисперсії; в такому разі регресія Пуассона є адекватною для оцінювання ефекту лікування. Для безперервних даних використовувалася лінійна регресія.

Моделі Пуассона та негативної біноміальної регресії були зваженими. Ваги були отримані з балів схильності, оцінених методом логістичної регресії з урахуванням віку, індексу маси тіла, тривалості куріння, об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду, попередній 12-місячний анамнез загострень астми й анамнез супутніх захворювань (серцево-судинних, діабету, гастроезофагеального рефлюксу, риносинуситу з назальними поліпами). Ефект лікування відображав середній ефект лікування в популяції.

РЕЗУЛЬТАТИ

За період від серпня 2022 р. до липня 2023 р. критеріям залучення відповідали 137 дорослих. Оскільки це було дослідження даних з реальної клінічної практики, пацієнти мали чинники, які підвищують ризик загострень, навіть за умови належного контролю симптомів астми: куріння, хронічний риносинусит з назальними поліпами та гастроезофагеальний рефлюкс (табл. 1). Крім того, всі пацієнти були сенсибілізовані до цілорічних або сезонних алергенів. Згідно з медичними записами 67 пацієнтів отримували лише СТ (група СТ), 70 пацієнтів додатково отримували препарат ОМ-85 (група ОМ-85). Дотримання графіка лікування, про яке повідомляли пацієнти, з відповідним підтвердженням у системі електронних рецептів було подібним в обох групах. Повідомлень про серйозні побічні ефекти не було; жоден з побічних ефектів не призвів до припинення терапії. Найчастішими побічними ефектами в групі ОМ-85 буди легкі шлунково-кишкові розлади (2,3%).

➢ *Первинні результати*

Упродовж 12 місяців дослідження в усіх пацієнтів часто виявляли клінічні епізоди PI (в середньому 3,6±1,89). Проте в пацієнтів із групи СТ їх кількість була вищою, ніж у групі ОМ-85 (5,2±1,23 проти 2,1±0,84). У групі ОМ-85 спостерігалося статистично значуще зниження середньої кількості PI на 60,1% (P <0,0001) протягом 12-місячного періоду (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 3. Кількість клінічних епізодів PI та середній індекс тяжкості PI

	Група СТ (N=67)	Група ОМ-85 (N=70)	Загалом (N=137)
Кількість епізодів PI (M±SD)	5,2±1,23	2,1±0,84	3,6±1,89
Кількість епізодів PI:			
жодного, n (%)	0 (0,0)	2 (2,9)	2 (1,5)
один, n (%)	0 (0,0)	14 (20,0)	14 (10,29)
два, n (%)	2 (3,0)	29 (41,4)	31 (22,6)
три, n (%)	2 (3,0)	24 (34,3)	26 (19,0)
чотири, n (%)	13 (19,4)	1 (1,4)	14 (10,2)
п'ять, n (%)	22 (32,8)	0 (0,0)	22 (16,1)
шість, n (%)	19 (28,4)	0 (0,0)	19 (13,9)
сім, n (%)	7 (10,4)	0 (0,0)	7 (5,1)
вісім, n (%)	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,5)
Середній індекс тяжкості симптомів (M±SD)	2,64±0,26	1,48±0,43	2,05±0,68

➢ *Тяжкість клінічних епізодів PI*

У досліджуваній популяції відзначено коливання тяжкості респіраторних симптомів. У пацієнтів із групи СТ респіраторні симптоми були тяжчими: mSI становив 2,64±0,26 порівняно з 1,48±0,43 у групі ОМ-85 (табл. 3). У пацієнтів, які отримували ОМ-85, спостерігалося статистично значуще (P <0,0001) зниження mSI на 1,17 одиниці (рис. 2).

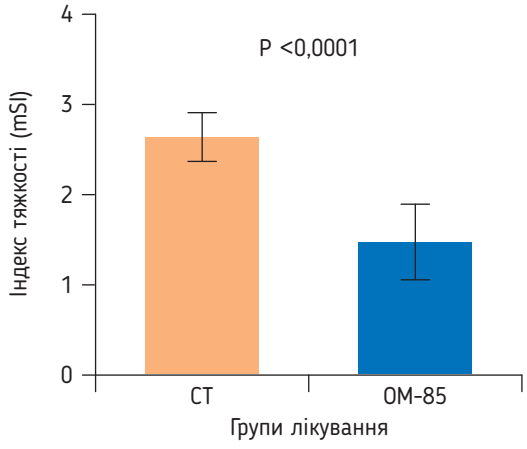


Рис. 2. Розподіл індексу тяжкості епізодів між групами

Примітки: в групі СТ показники індексу тяжкості були значно вищими, ніж у групі ОМ-85; стовпчики представляють M±SD, P <0,0001 (непарний t-критерій).

ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ТОЧКИ

➢ *Загострення астми*

В учасників спостерігалися часті загострення: 2,1±1,48 на пацієнта (табл. 4). Проте в групі ОМ-85 загострень було менше, ніж у групі СТ (1,0±0,71 проти 3,3±1,05). Упродовж 12 місяців у групі ОМ-85 спостерігалося статистично значуще зниження середньої кількості загострень астми на 71% (P <0,0001), незважаючи на відсутність істотної різниці в попередньому анамнезі загострень астми між групами (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 4. Кількість загострень астми, позапланових візитів і госпіталізацій

	Група СТ (N=67)	Група ОМ-85 (N=70)	Загалом (N=137)
Кількість загострень астми (M±SD)	3,3±1,05	1,0±0,71	2,1±1,48
Кількість загострень астми:			
жодного, n (%)	1 (1,5)	17 (24,3)	18 (13,1)
одне, n (%)	1 (1,5)	38 (54,3)	39 (28,5)
два, n (%)	12 (17,9)	14 (20,0)	26 (19,0)
три, n (%)	21 (31,3)	1 (1,4)	22 (16,1)
чотири, n (%)	24 (35,8)	0 (0,0)	24 (17,5)
п'ять, n (%)	8 (11,9)	0 (0,0)	8 (5,8)
Кількість позапланових візитів (M±SD)	3,5±0,99	1,0±0,63	2,2±1,49
Кількість позапланових візитів:			
жодного, n (%)	1 (1,5)	13 (18,6)	14 (10,2)
один, n (%)	0 (0,0)	43 (61,4)	43 (31,4)
два, n (%)	9 (13,4)	14 (20,0)	23 (16,8)
три, n (%)	21 (31,3)	0 (0,0)	21 (15,3)
чотири, n (%)	27 (40,3)	0 (0,0)	27 (19,7)
п'ять, n (%)	9 (13,4)	0 (0,0)	9 (6,6)
Кількість госпіталізацій (M±SD)	0,1±0,31	0,0±0,12	0,1±1,24
Кількість госпіталізацій:			
жодної, n (%)	60 (89,6)	69 (98,6)	129 (94,2)
одна, n (%)	7 (10,4)	1 (1,4)	8 (5,8)

➢ *Незаплановані візити та госпіталізації*

Пацієнти групи ОМ-85 мали менше позапланових візитів, аніж у групі СТ (1,0±0,63 проти 3,5±0,99), тобто статистично значуще зниження середньої кількості позапланових візитів на 72,4% (P <0,0001) впродовж дослідження (табл. 4). В обох групах лікування зареєстровано лише 8 госпіталізацій (5,8%), але в групі ОМ-85 не потребували госпіталізації 98,6% пацієнтів, а в групі СТ – 89,6% (табл. 4). Отже, в групі ОМ-85 спостерігалося статистично незначуще зниження середньої кількості госпіталізацій на 91,6% (P=0,058).

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

БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг

БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг

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

НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

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

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html

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

OM PHARMA

BRONCHO-VAXOM®

БАКТЕРІАЛЬНИЙ ЛІЗАТ OM-85 ПІДВИЩУЄ ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНОЮ АСТМОЮ ТА РИНІТОМ

Алергенспецифічна імунотерапія (ACIT) збільшує кількість регуляторних Т-клітин (Treg), необхідних для пригнічення Th2-опосередкованого запалення, алергенспецифічного імуноглобуліну Е (IgE), мастоцитів та еозинофілів. Окрім того, в мишей, яких лікували OM-85, значно підвищувався рівень FOXP3$^+$ CD3$^+$ CD4$^+$ Treg-клітин у легенях, що сприяло формуванню толерогенного середовища.

Метою цього дослідження було визначити, чи підсилює додавання OM-85 ефективність ACIT.

Ми проаналізували медичні записи 45 дорослих пацієнтів з раннім початком астми й цілорічним ринітом, сенсибілізованих до кліщів домашнього пилу та/або до патогенного грибка *Alternaria*, які отримували стандартну терапію (GINA крок 3-4) та розпочали ACIT у вересні 2021 року. Для цих пацієнтів були доступні показники фракційного вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO), спірометрії, кількість еозинофілів у крові (BEC), рівні загального та специфічного IgE, оцінка за тестом контролю астми (ACT), комбінована оцінка симптомів і медикаментозного навантаження (CSMS) на початку лікування й через 24 тижні (березень 2022 року).

Аналіз стратифікував пацієнтів, які розпочали лише ACIT (кластер SCIT – підшкірна ACIT, n=20) або отримували додатково OM-85 (таблетка 7 мг щодня протягом 10 послідовних днів упродовж 3 місяців, n=25) після інструкцій закріпленого лікаря щодо призначень.

Пацієнти, які отримували ACIT + OM-85, продемонстрували значне покращення за показником ACT (24,1±1,6 проти 20,2±0,4; p<0,001), симптомами риніту (0,4±1,2 проти 14,2±3), оцінкою медикаментозного навантаження (0,3±0,9 проти 2,8±0,1) та показником об'єму форсованого видиху за першу секунду перед бронхолітиком (1,74±0,550 проти 1,46±0,220; p<0,001), а також зниження ключових маркерів запалення з високим рівнем Th2, зокрема FeNO (середнє ± стандартне відхилення становили 15±6 проти 25±4 ч/млрд; p<0,001) і BEC (середнє ± стандартне відхилення становили 95±34 проти 120±40 клітин/мкл; p<0,001). Щодо загального IgE значущих відмінностей не виявлено.

Ці результати переконливо свідчать про підсилювальний ефект додавання OM-85 на ефективність ACIT.

Цитування: European Respiratory Journal, 2023; 62: Suppl. 67, PA1296. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1296.

Автори: Антоніос Христопулос *(Antonios Christopoulos)*, Марія Елпіда Христопулу *(Maria Elpida Christopoulou)*, Панайота Цірі *(Panagiota Tsiri)*.

Реферат було представлено на Міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (ERS) 2023 року в сесії «Запальне ендотипування: макрофаги в нозологічних групах».

Повна версія тексту недоступна. Додаткові матеріали до цього реферату можуть бути доступні на сайті www.ers-education.org (доступ лише для членів ERS).

➢ ***Цикли пероральних КС і антибіотиків***

Пацієнтам із групи ОМ-85 виписано менше рецептів на пероральні КС і антибіотики (1,0±0,71 та 1,0±0,66 відповідно проти 3,6±1,03 та 2,8±1,00 у групі СТ). Отже, в групі ОМ-85 спостерігалося статистично значуще (обидва P <0,0001) зниження середньої кількості циклів пероральних КС і антибіотиків на 73 та 66,6% відповідно (табл. 5).

ТАБЛИЦЯ 5. Кількість циклів пероральних КС і антибіотиків

	Група СТ (N=67)	Група ОМ-85 (N=70)	Загалом (N=137)
Кількість циклів пероральних КС (M±SD)	3,6±1,03	1,0±0,71	2,2±1,56
Кількість призначених циклів пероральних КС:			
жодного, n (%)	1 (1,5)	17 (24,3)	18 (13,1)
один, n (%)	0 (0,0)	38 (54,3)	38 (27,7)
два, n (%)	8 (11,9)	14 (20,0)	22 (16,1)
три, n (%)	22 (32,8)	1 (1,4)	23 (16,8)
чотири , n (%)	25 (37,3)	0 (0,0)	25 (18,2)
п'ять, n (%)	10 (14,9)	0 (0,0)	10 (7,3)
шість, n (%)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Кількість призначених циклів антибіотиків:			
жодного, n (%)	2 (3,0)	14 (20,0)	16 (11,7)
один, n (%)	3 (4,5)	42 (60,0)	45 (32,8)
два, n (%)	17 (25,4)	12 (17,1)	29 (21,2)
три, n (%)	32 (47,8)	1 (1,4)	33 (24,1)
чотири, n (%)	10 (10,9)	0 (0,0)	10 (7,3)
п'ять, n (%)	3 (4,5)	0 (0,0)	3 (2,2)
невідомо	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,7)

ОБГОВОРЕННЯ

Хоча всі учасники дослідження були вакциновані проти грипу, пневмококової інфекції та SARS-CoV-2, часто повідомлялося про клінічні епізоди, що вказують на РІ; лише 2 пацієнти (1,5%) не мали жодного епізоду РІ впродовж дослідження (табл. 3).

Запальні зміни в дихальних шляхах пацієнтів з алергічною астмою підвищують схильність до повітряно-крапельних інфекцій, оскільки патогени знаходять сприятливе мікросередовище в набряклих і вузьких бронхах. Існують численні докази аномальної вродженої імунної відповіді в пацієнтів з астмою, що зумовлює повільніший кліренс патогенів і більшу схильність до РІ. Ймовірно, первинний дефект є на першому етапі індукції противірусних захисних цитокінів (інтерферонів β та λ) після виявлення вірусних компонентів рецепторами розпізнавання образів (PAMP). Окрім того, дихальні шляхи пацієнтів з астмою демонструють вищу схильність до пошкоджень і повільніше відновлення після зовнішніх впливів.

Також у пацієнтів з астмою спостерігається недостатнє формування щільних контактів епітелію. Взаємодія Т-клітин в епітелії та дія алергенів (наприклад, протеаз), забруднювачів, вірусів, які порушують функції щільних контактів, іще більше посилюють підвищену проникність.

Більшість дослідників погоджуються, що в пацієнтів з астмою РІ спричиняють довшу тривалість хвороби та посилюють тяжкість симптомів з боку нижніх дихальних шляхів. У цьому дослідженні середні показники mSI становили 2,05±0,68, тобто помірні-тяжкі симптоми, які спричиняли значні денні та нічні порушення (табл. 3).

Після РІ перебіг алергічної астми зазвичай тяжчий, аніж неалергічної астми. Оцінювання реакції на HRV-інфекцію в пацієнтів з астмою виявило, що вірусологічні та клінічні наслідки тісно пов'язані з дефіцитом інтерферону-γ й інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), а також зі збільшенням генерації цитокінів Th2 – ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13. Це свідчить про зв'язок між алергічною сенсибілізацією, запаленням з високим рівнем Т2 і схильністю до вірусних інфекцій.

Обґрунтування перорального застосування імуномодуляторів для профілактики рецидивів РІ базується на концепції кишково-легеневої імунної осі. Зокрема, ОМ-85 впливає на численні компоненти вроджених і адаптивних імунних відповідей, що сприяє зниженню частоти та тяжкості РІ.

В експерименті на дендритних клітинах кісткового мозку мишей дикого типу встановлено, що ОМ-85 діє як PAMP, посилюючи противірусну сигналізацію 1-го типу й індукуючи секрецію інтерферону-β. Крім того, ОМ-85 діяв як праймінг-сигнал для інфламасом NLRP3 й AIM2, які є ключовими платформами для виявлення та захисту від вірусних інфекцій. Ці інфламасоми допомагають підтримувати вроджені імунні клітини в стані готовності, що характеризується здатністю вивільняти велику кількість ІЛ-1β при виявленні запальних тригерів, тим самим зменшуючи інфекції. Проте ОМ-85 не призводить безпосередньо до вивільнення ІЛ-1, що важливо, зважаючи на негативний вплив осі NLRP3/IL-1 за хронічних запальних захворювань.

Після інтраназального введення ОМ-85 піддослідним мишам виявлено підвищення експресії гена, який кодує клаудин-1 – білок щільних контактів, критично важливий для функції епітеліального бар'єра, що свідчить про прямий бар'єрозміцнювальний ефект. Окрім того, є дані, що ОМ-85 формує в легенях середовище, сприятливе для розвитку толерантності, що асоціюється з пригніченням експериментальної астми.

У дослідженні OMRIA RWE додавання ОМ-85 до СТ асоціювалося зі значним зниженням загальної кількості клінічних епізодів РІ, а також з легшим перебігом хвороби (значно нижчий mSI).

Спільне введення ОМ-85 і вакцин проти поширених респіраторних патогенів добре переносилося, без документованих доказів збільшення місцевих або системних побічних ефектів або виникнення тяжких побічних ефектів. Одночасне введення ОМ-85 і вакцини проти грипу для оптимізації ефективності стратегій профілактики вже було оцінено та рекомендовано. Проте необхідні спеціальні дослідження, щоб поширити таку рекомендацію на вакцини проти COVID-19 і пневмококової інфекції.

Дослідження OMRIA RWE вперше в реальних умовах оцінило ефективність ОМ-85 щодо зменшення кількості РІ в дорослих з алергічною астмою фенотипу T2-high, що важко піддається лікуванню. Одним з найпослідовніших висновків клінічних досліджень є те, що алергія та вірусні інфекції синергічно збільшують ризик загострень. У дослідженні OMRIA RWE імунні модифікації, спричинені ОМ-85, пригнічували провокування загострень, що сприяло зменшенню кількості незапланованих візитів, госпіталізацій, використання курсів пероральних КС і антибіотиків.

Висновки OMRIA RWE узгоджуються з результатами іншого відкритого проспективного дослідження з послідовним дизайном за участю 84 пацієнтів віком 16-65 років з алергічним ринітом, астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень, які перенесли ≥3 РІ впродовж року до початку дослідження. Призначення ОМ-85 як доповнення до СТ супроводжувалося значущим зниженням загальної кількості РІ та загострень (Koatz A. et al., 2016).

Пікові сезони загострень астми фіксуються восени й навесні. Восени РІ найчастіше виявляються у вересні. «Вереснева епідемія» насамперед пов'язана з поверненням дітей до школи та впливом вірусів і алергенів, що передаються повітряно-крапельним шляхом. Потім РІ поширюються на інших членів родини, особливо людей похилого віку та вразливих осіб. Весняне загострення зумовлене високою захворюваністю на РІ, що підсилюється дією пилку. У дослідженні OMRIA RWE препарат ОМ-85 призначався двічі на рік за кілька тижнів до пікових сезонів РІ з метою стимуляції імунної системи для зменшення частоти та тяжкості РІ. Такий підхід продемонстрував ефективність у пацієнтів, сенсибілізованих до цілорічних алергенів. Позитивні наслідки такої практики пояснюються висновками експериментального дослідження, котре вивчало вплив ОМ-85 на ізольовані клітини епітелію дихальних шляхів людини від пацієнтів з астмою. Виявлено, що ОМ-85 активує два сигнальні шляхи – Erk1/2MAPK та цАМФ, покращуючи виживання епітеліальних клітин, інфікованих HRV. Проте профілактичний ефект ОМ-85 був значущим лише після попередньої інкубації клітин з ОМ-85 протягом 48 годин, що вказує на залежність захисного ефекту від часу (Roth M. et al., 2017). Отже, профілактичне лікування препаратом ОМ-85 є ефективним проти інфекційних і алерген-індукованих уражень за умови призначення за кілька тижнів до сезону піку РІ та/або впливу алергенів.

Дослідження OMRIA RWE має декілька обмежень. Хоча результати вказують на сильний зв'язок між ОМ-85 і зниженням частоти РІ та загострень, ретроспективний характер дослідження обмежує можливість робити причинно-наслідкові висновки. Для їх підтвердження й оцінювання довгострокової ефективності ОМ-85 потрібні подальші проспективні випробування. Крім того, дослідження не включало лабораторних даних, але ідентифікація РІ ґрунтувалася на суворій клінічній оцінці, відображаючи повсякденну практику в первинній ланці медичної допомоги. Зазначені обмеження компенсуються наданням доказів з реальної клінічної практики, що забезпечує більшу репрезентативність цільової клінічної популяції.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження OMRIA RWE демонструють значні клінічні переваги ОМ-85 у разі додавання до СТ у пацієнтів з алергічною астмою середнього-тяжкого ступенів, зокрема меншу кількість і легший перебіг РІ; менше загострень астми, незапланованих візитів до лікаря; зниження потреби в курсах антибіотиків або пероральних КС. Додаткове призначення ОМ-85 доповнювало ефекти вакцинації, оптимізуючи ефективність профілактики. Для вивчення потенційних клінічних переваг ОМ-85 за неалергічних фенотипів астми потрібні подальші дослідження.

На вітчизняному ринку бактеріальний лізат ОМ-85 представлений препаратом Бронхо-Ваксом® (виробник – «ОМ Фарма СА» (Швейцарія), офіційний дистриб'ютор – ТОВ «Такеда Україна», маркетинговий партнер – компанія Delta Medical). Препарат є у двох формах: Бронхо-Ваксом® дорослі – капсули по 7 мг ОМ-85 для пацієнтів віком ≥12 років і Бронхо-Ваксом® діти – капсули по 3,5 мг ОМ-85 для дітей віком 6-12 років. Режим дозування: 1 капсула щоденно натще протягом 10 днів поспіль щомісяця курсом 3 місяці; за потреби – повторний курс через 6 місяців або індивідуальна корекція. Показаннями до застосування препарату є профілактика рецидивних інфекцій дихальних шляхів (фарингіт, бронхіт, синусит); допоміжна терапія при хронічному бронхіті, тонзиліті, синуситі; зниження ризику загострень при астмі, особливо фенотипі T2-high.

Література

Christopoulou M.E., Panteli L.S., Moisidis J.A., et al. Oral bacterial lysate OM-85 prevents respiratory tract infections in asthma: the OMRIA RWE study. J. Asthma Allergy. 2025 Jun 2; 18: 891-902. doi: 10.2147/JAA.S517194.

Усе, що потрібно знати, — в одному місці!

www.doctorstar.com.ua

Об'єднуємо фахівців знаннями

ЕндоPractice

Освітній простір для сучасного ендокринолога

AllergyPractice

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» https://aalu.org.ua

Освітній простір для сучасного алерголога

Gastro PRACTICE

Громадська організація «Українська гастроентерологічна асоціація» https://ukrgastro.com.ua

Освітній простір для сучасного гастроентеролога

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

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»

ІНДУКОВАНА СТРЕСОМ КРОПИВ'ЯНКА

Кропив'янка є глобальною й актуальною проблемою клінічної практики. Це дерматологічний стан з раптовою появою сверблячих червоних опуклих пухирів або нерівностей на шкірі. Висипання можуть з'являтися на будь-якій ділянці тіла та відрізнятися за розміром і формою, часто зумовлюють дискомфорт і страждання в пацієнтів. Окрім фізичних симптомів, кропив'янка може суттєво впливати на якість життя пацієнтів, їхній соціальний і психологічний добробут, тривожність і проблеми зі сном. Глобальний тягар кропив'янки викликає дедалі більше занепокоєння останніми роками, що пов'язано з її високою поширеністю й потенціалом спричиняти тяжкі алергічні реакції та навіть анафілаксію [1].

Кропив'янка є не просто симптомом або проблемою шкіри. Вона розглядається як гетерогенна група хвороб/порушень/станів, для котрих характерна певна шкірна реакція, що проявляється швидкою появою пухирів та/або ангіоневротичного набряку (АНН). Останній характеризується тимчасовим локальним набряком, який може вражати всі шари шкіри чи стінки порожнистих внутрішніх органів, як-от ротоглотки, дихальної системи чи шлунково-кишкового тракту. У 50% пацієнтів кропив'янка перебігає ізольовано, у 40% – у поєднанні з АНН, у 10% відзначається тільки АНН. АНН може нести загрозу для життя пацієнта [2]. Деякі хворі на кропив'янку відчувають позашкірні ознаки й симптоми, як-от діарея, біль або набряк суглобів, серцебиття, головний біль, утома та хрипи [3].

Кропив'янка має високу поширеність. Серед усього населення світу 15-20% осіб мали хоча б один епізод кропив'янки в житті. Тягар кропив'янки вищий у молодших вікових групах, дещо зменшується з віком, з незначним збільшенням серед найстарших осіб. Між 1990 і 2019 роками захворюваність і поширеність кропив'янки зросли в більшості вікових категорій, особливо у людей молодого віку і жінок. Більший тягар кропив'янки серед жінок пов'язаний з гормональними відмінностями (коливання рівня естрогену асоційовані з регуляцією імунних реакцій) і генетичною схильністю (певні гени, пов'язані з імунною функцією, розташовані на Х-хромосомі) [1].

До зростання поширеності кропив'янки призводять збільшення впливу алергенів, хімічних речовин і подразників, забруднення повітря, а також зміни в способі життя (харчування, стрес і гіподинамія). Покращення діагностики та підвищення обізнаності про цей стан сприяли вищому рівню виявлення кропив'янки [1].

За тривалістю кропив'янка класифікується на гостру та хронічну. Гостра кропив'янка (ГК) визначається як поява пухирів та/або АНН, що тривають 6 тижнів або менше. Хронічна кропив'янка (ХК) визначається як поява пухирів та/або АНН, що тривають понад 6 тижнів. ХК може проявлятися щоденними чи майже щоденними ознаками та симптомами чи періодичним/рецидивним перебігом і може загострюватися після місяців або років повної ремісії [4].

За впливом певних тригерів кропив'янка класифікується на індуковану та спонтанну (рис. 1). Хронічна індукована кропив'янка (ХІК) характеризується певними специфічними тригерами розвитку пухирів та/або АНН. Ці тригери є певними, оскільки патологія завжди виникає, коли тригер присутній, і ніколи не виникає за його відсутності. Тригери є специфічними, оскільки кожен підтип індукованої кропив'янки має свій відповідний тригер (наприклад, холод для холодової кропив'янки), який не є релевантним для інших форм. Існують рідкісні підтипи індукованої кропив'янки, за яких для появи симптомів потрібна комбінація двох або більше певних специфічних тригерів (наприклад, холодова холінергічна кропив'янка) [4].

Тригерами ХІК є фізичні фактори (як-от температура, тиск, ультрафіолетове випромінювання, вода, фізичні вправи), алергени, укуси комах, ліки, препарати крові, харчові продукти, хімічні подразники, хвороби шлунково-кишкового тракту, інфекції, гриби, паразити, ендокринна патологія, пухлини, стрес тощо. За хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК)

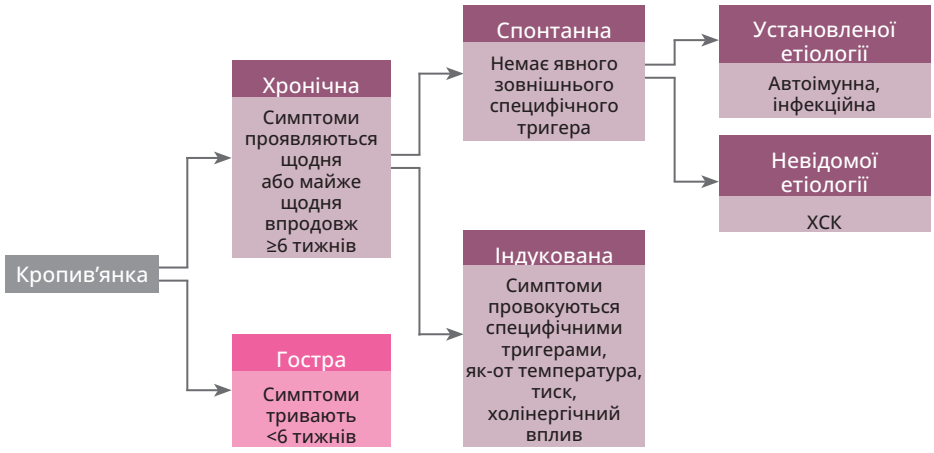


Рис. 1. Класифікація кропив'янки

стимули зазвичай не встановлені. Проте є варіанти ХСК з відомими чинниками: автоімунна ХСК I типу з утворенням автоантитіл IgE до автоантигенів або автоімунна ХСК IIb типу з автоантитілами, які активують мастоцити [5]. Серед усіх випадків ХК превалює ХСК (приблизно 67%), ХІК становить близько 22%, а в 11% випадків відзначається змішаний варіант [5].

Патогенез кропив'янки головним чином пов'язаний з вивільненням гістаміну й інших медіаторів активованими мастоцитами шкіри. Це призводить до активації сенсорних нервів, розширення судин і екстравазації плазми, а також залучення клітин запалення та виникнення висипу [4]. Основним медіатором, відповідальним за прояви кропив'янки, є гістамін, який зв'язується з рецепторами H_1 і H_2 на судинному ендотелії та визначає ефекти вазодилатації, підвищеної проникності капілярів і свербіж. Із часом, окрім попередньо синтезованих речовин (гістаміну, триптази й інших протеаз), що вивільняються пошкодженими гранулами мастоцитів, мастоцити вивільняють *de novo* синтезовані медіатори, як-от ліпідні похідні (простагландини та лейкотрієни) й цитокіни/хемокіни, що активує шкірний судинний ендотелій і призводить до хемотаксису інших клітин (базофілів, лімфоцитів, еозинофілів і нейтрофілів) до шкіри. Ці клітини визначають установлення хронічних і періодичних запальних реакцій у різних ділянках шкіри, які є рецидивними [6]. Крім гістаміну, повідомлялося про підвищення рівнів LTE4, PGD2, TNF, TGF-β, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-25, IL-33, TSLP, а також PAF у пацієнтів із кропив'янкою [3].

Дослідження послідовно показують, що стрес і психологічна травма є значними факторами, які спричиняють розвиток і загострення ХК. Підвищений рівень стресу не тільки провокує загострення кропив'янки, але й зумовлює хронізацію та тяжкість хвороби. Нейрональні молекули, нейропептиди та нейромедіатори відіграють вирішальну роль у патофізіології кропив'янки. Ці молекули виробляються й вивільняються нейронами або середніми клітинами, спричиняють нейрогенне запалення та свербіж у разі кропив'янки [7].

Під час воєнних дій пацієнти дедалі частіше пов'язують розвиток кропив'янки зі стресом. Одним з основних медіаторів для розвитку кропив'янки та тлі стресу (поряд з гістаміном) вважають субстанцію Р. Саме рівень цієї субстанції найбільшою мірою підвищується при виникненні кропив'янки внаслідок стресу. Накопичення субстанції Р також пов'язують з розвитком депресії та тривожних розладів, що певною мірою «ріднить» шкірні прояви та психічні розлади. Подекуди розвиток кропив'янки на тлі стресу пов'язують з підвищеним виробленням норадреналіну або ацетилхоліну (так звані адренергічна й холінергічна кропив'янки), які є основними медіаторами симпатичної та парасимпатичної систем відповідно й підвищене вироблення одного з яких спостерігається при тих чи інших психічних реакціях і розладах [7].

Характерними рисами кропив'янки на тлі стресу є дратівливість, емоційна напруженість, високий рівень тривожності, депресія, страх, загальне нездужання, втомлюваність, підвищення температури тіла, біль у суглобах, вегетативні реакції з боку серцево-судинної, травної, сечостатевої систем. Індукована стресом кропив'янка частіше виникає в молодих жінок і дітей, а специфічним маркером психогенної кропив'янки є субстанція Р (нейропептид). Особливостями індукованої стресом кропив'янки є сильний свербіж, печіння й ураження великих ділянок шкіри з тенденцією до злиття пухирів. Це підсилює нервозність: елементи кропив'янки довго не зникають, супроводжуються появою нових висипань, що створює замкнене коло. Небезпекою при індукованій стресом кропив'янці є можливий розвиток анафілаксії [7].

Діагностика ХК передбачає збір алергологічного анамнезу та фізичне обстеження. Для алергологічного тестування застосовують тести *in vivo*: шкірні тести з алергенами (прик-тести, внутрішньошкірні, аплікаційні) та провокаційні тести з алергенами (назальний,

кон'юнктивальний, бронхіальний, сублінгвальний з медикаментами, оральний з харчовими алергенами та медикаментами, парентеральний з медикаментами). Також застосовують тести *in vitro*. У всіх пацієнтів з ознаками або симптомами ХК рекомендовано проведення диференційної діагностики [4].

Діагностичні тести, рекомендовані при різних підтипах ХК, представлено в таблиці 1. При ГК рутинна діагностика не рекомендується [4].

Основною метою ведення пацієнтів з ХК є лікування хвороби до повного зникнення симптомів. Терапія має бути якомога ефективнішою та безпечнішою, що дає змогу повного контролю хвороби й нормалізації якості життя. Фармакологічне лікування має тривати доти, доки в ньому не зникне потреба. Контроль над симптомами оцінюють за шкалами активності кропив'янки (Urticaria Activity Score – UAS) й АНН (Angioedema Activity Score – AAS) (табл. 2 та 3) [4].

ТАБЛИЦЯ 1. Діагностичні тести, рекомендовані при кропив'янці [4]

Тип	Підтип	Рутинні (рекомендовані) обстеження	Розширена діагностична програма* (виключно на підставі анамнезу), спрямована на визначення причин або тригерів хвороби та для диференційної діагностики
Спонтанна кропив'янка	Гостра спонтанна кропив'янка	Не проводяться	Не проводиться
	ХСК	Клінічний аналіз крові, ШОЕ та/або СРБ. IgG-антитіла до тиреопероксидази, загальний IgE	Уникнення підозрюваних тригерів (наприклад, ліків). Діагностичні тести на (в довільному порядку): • інфекційні хвороби (наприклад, *Helicobacter pylori*); • функціональні автоантитіла (тест активації базофілів); • хвороби щитоподібної залози; • алергію (шкірні проби та/або тест на уникнення алергенів, як-от елімінаційна дієта); • виявлення супутньої ХІК; • тяжкі системні хвороби (рівень триптази); • інші (біопсія шкіри)
Індукована кропив'янка	Холодова кропив'янка	Холодова проба та тест порогових рівнів	Клінічний аналіз крові та ШОЕ/СРБ, кріопротеїни для виключення інших захворювань, особливо інфекційних
	Кропив'янка сповільненого типу від тиску	Проба із застосуванням тиску та тест порогових рівнів	Не проводиться
	Теплова кропив'янка	Теплова проба та тест порогових рівнів	Не проводиться
	Сонячна кропив'янка	Тест з ультрафіолетом і видимим світлом різної довжини хвиль, тест порогових рівнів	Виключити інші фотодерматози
	Симптоматичний дермографізм	Виявлення дермографізму за допомогою механічного впливу та тест порогових рівнів	Клінічний аналіз крові, ШОЕ/СРБ
	Вібраційний АНН	Провокаційна проба із застосуванням вібрації (вортекс-міксер)	Не проводиться
	Аквагенна кропив'янка	Провокаційна проба та тест порогових рівнів	Не проводиться
	Холінергічна кропив'янка	Провокаційна проба та тест порогових рівнів	Не проводиться
	Контактна кропив'янка	Провокаційна проба та тест порогових рівнів	Не проводиться

*Примітки: * залежно від підозрюваної причини; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок.*

ТАБЛИЦЯ 2. Шкала активності кропив'янки (UAS)

Оцінка	Ступінь вираженості пухирів	Ступінь вираженості свербежу
0	Немає	Немає
1	Незначно виражені (<20 пухирів / 24 години)	Незначно виражений (присутній, але не турбує та не спричиняє неприємних відчуттів)
2	Помірно виражені (20-50 пухирів / 24 години)	Помірно виражений (турбує, але не впливає на сон і денну активність)
3	Сильно виражені (>50 пухирів / 24 години або великі ділянки пухирів, що зливаються)	Сильно виражений (сильний свербіж, що достатньо турбує та порушує сон і денну активність)

Алерзин

левоцетиризин

Попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій*

ПОКАЗАННЯ

✓ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ** ✓ **КРОПИВ'ЯНКА**

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

ДОРОСЛІ 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_4

ТАБЛИЦЯ 3. Шкала активності АНН (AAS)

Оцінка	Запитання	Варіанти відповіді
–	Чи мали ви епізод набряку за останні 24 години?	Ні/так
0-3	У який час доби був наявний епізод набряку? Будь ласка, позначте всі відповідні проміжки часу	0:00-8:00, 8:00-16:00, 16:00-24:00
0-3	Наскільки вираженим був дискомфорт через набряк (наприклад, біль, печіння, свербіж)?	Дискомфорту немає / не було, легкий дискомфорт, помірний дискомфорт, сильний дискомфорт
0-3	Наскільки набряк обмежує вашу повсякденну діяльність?	Немає обмеження, незначне обмеження, значне обмеження, неможливо займатися повсякденною діяльністю
0-3	Чи вважаєте ви, що цей епізод набряку негативно вплинув на вашу зовнішність?	Ні, незначно, помірно, сильно
0-3	Як ви оцінили б тяжкість цього епізоду набряку загалом?	Несуттєвий, легкий, помірний, сильний

Оптимальний терапевтичний підхід до лікування пацієнтів з ХК має охоплювати пошук і, якщо змога, елімінацію основних причин хвороби, уникнення впливу провокувальних факторів, індукцію толерантності, фармакологічне лікування для запобігання вивільненню медіаторів мастоцитів та/або дії останніх [4].

Механізм дії лікарських засобів, що застосовують для лікування кропив'янки, спрямований на медіатори мастоцитів (гістамін) й активатори (автоантитіла). Фармакодинаміка новітніх методів лікування, котрі наразі перебувають на етапі розроблення, спрямована на пригнічення мастоцитів за допомогою гальмівних рецепторів або зменшення кількості мастоцитів [4].

Згідно з рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI антигістамінні препарати II покоління (АГП II) рекомендується застосовувати як засоби терапії першої лінії всіх типів кропив'янки [4].

Сучасні АГП II виявляють мінімальний седативний ефект або не мають його зовсім і не проявляють антихолінергічної активності. Більшість, але не всі АГП II було випробувано в пацієнтів із кропив'янкою. Отримані дані підтверджують доцільність застосування левоцетиризину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, біластину, лоратадину та рупатадину [4].

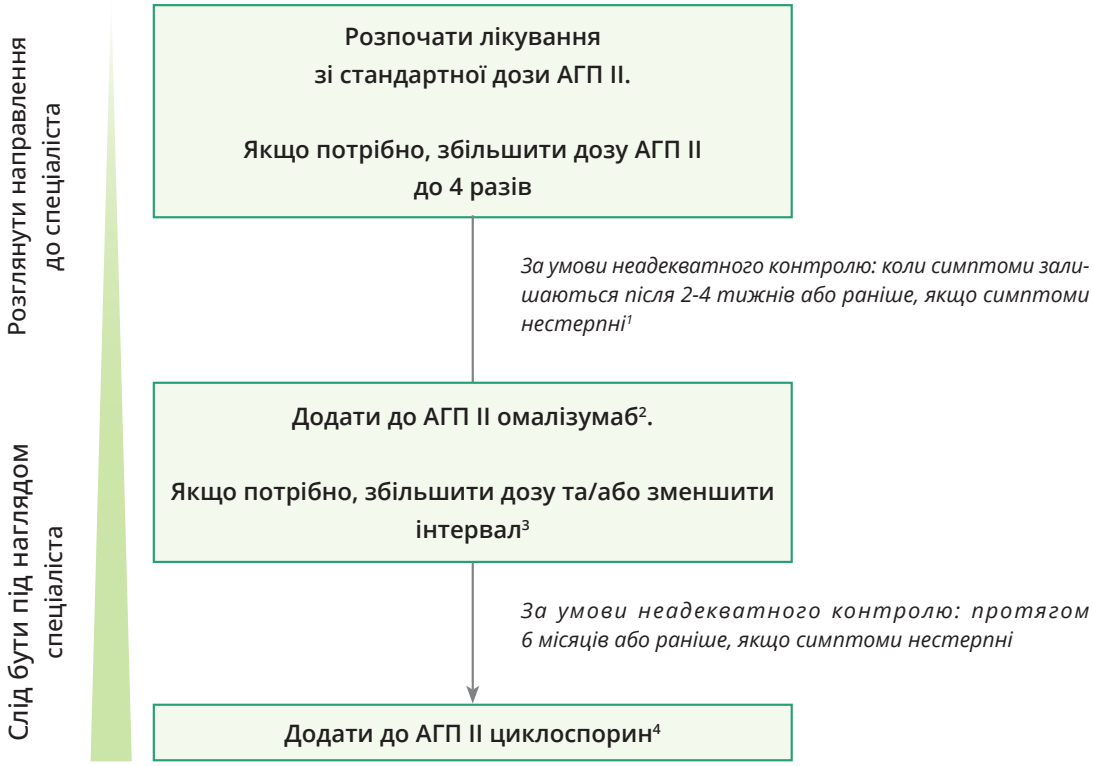
Неседативні АГП II потрібно застосовувати регулярно щодня, а не за потреби. Доцільність застосування такої схеми лікування підтверджується профілем безпеки цих лікарських засобів, а також їхнім механізмом дії, а саме зворотними агоністичними ефектами на H_1-рецептор і стабілізацією неактивного стану останнього. Деякі пацієнти з ХІК можуть мати користь від короткочасного профілактичного застосування АГП перед імовірною зустріччю з відповідним тригерним чинником [4].

АГП II демонструють протисвербіжні й антиексудативні властивості. На ранній стадії алергічної реакції вони пригнічують її активний розвиток, на пізнішій – обмежують вивільнення медіаторів запалення, знижують рівень міграції еозинофілів, нейтрофілів і базофілів, знімають спазм гладкої мускулатури, зменшують проникність капілярів, запобігають або пригнічують розвиток набряку тканин, усувають шкірні реакції. Завдяки своїй селективності препарати не пригнічують зворотного захоплення норадреналіну, не чинять антихолінергічної й антисеротонінергічної дії, не впливають на серцево-судинну систему, майже не мають седативного ефекту в терапевтичних дозах, не взаємодіють з алкоголем і психотропними препаратами [8].

У дослідженнях було продемонстровано переваги та доцільність щоденного застосування доз, які вчетверо перевищують стандартні для левоцетиризину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, біластину й рупатадину. Результати досліджень демонструють, що деякі пацієнти з кропив'янкою, в яких спостерігається недостатня відповідь на лікування стандартними дозами АГП II, можуть отримати користь від підвищення дози, і це є кращим варіантом, аніж комбінувати різні АГП II. Відповідно, таким пацієнтам рекомендується збільшити дозу до 4 разів [4].

Під час ведення пацієнтів слід використовувати методику «крок уверх – крок униз» для корекції алгоритму лікування відповідно до перебігу хвороби за принципом «оцінювання, корекція, дія, повторне оцінювання». Методика передбачає початок лікування зі стандартної дози АГП II. За потреби дозу останнього збільшують до 4 разів. За умови недостатнього контролю або нестерпних симптомів до лікування додають омалізумаб, а за його неефективності – циклоспорин (рис. 2) [4].

Пацієнтам з ХК на тлі стресу можуть бути показані психотропні препарати (нейролептики, антидепресанти) та психотерапія [7].



Було вирішено, що омалізумаб слід застосовувати раніше, ніж циклоспорин, оскільки останній не призначений для лікування кропив'янки й має нижчий профіль безпеки. **На додаток:** короткі курси системних кортикостероїдів можуть бути призначені в разі тяжкого загострення.

Рис. 2. Алгоритм терапії ХК

Примітки: [1] терапія 2-ї та 3-ї ліній, яка застосовується тільки для пацієнтів з ХК; [2] 300 мг що 4 тижні; [3] до 600 мг що 2 тижні; [4] до 5 мг/кг маси тіла.

ВИСНОВКИ

Попри те що дані офіційної статистики щодо поширеності кропив'янки в Україні відсутні, збільшилося число пацієнтів, які пов'язують розвиток кропив'янки зі стресом. Основою лікування хворих на кропив'янку залишаються неседативні АГП II. Левоцетиризин посідає чинне місце в лікуванні пацієнтів із кропив'янкою. Він має фармакодинамічно та фармакокінетично сприятливі характеристики, швидкий початок дії, високу спорідненість до H_1-рецепторів, мінімальний метаболізм у печінці разом з мінімальними побічними ефектами та сприятливим профілем ефективності й безпеки.

Література

1. *Liu X., et al. Burden of and trends in urticaria globally, regionally, and nationally from 1990 to 2019: systematic analysis. JMIR Public Health Surveill. 2023; 9: e50114. doi: 10.2196/50114.*
2. *Radonjic-Hoesli S., et al. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018; 54 (1): 88-101. doi: 10.1007/s12016-017-8628-1.*
3. *Elieh-Ali-Komi D., et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. Allergol. Int. 2023; 72 (3): 359-368. doi: 10.1016/j.alit.2023.05.003.*
4. *Zuberbier T., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77 (3): 734-766. doi: 10.1111/all.15090.*
5. *Soong W., et al. Clinical profile, prevalence, and burden of chronic spontaneous urticaria in the United States. World Allergy Organ. J. 2025; 18 (8): 101081. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101081.*
6. *Criado P.R., et al. Chronic spontaneous urticaria: update on pathogenesis and therapeutic implications. An. Bras. Dermatol. 2025; 100 (5): 501198. doi: 10.1016/j.abd.2025.501198.*
7. *Xiang Y.K., et al. Psychological stress and urticaria: pathophysiologic and therapeutic updates. Curr. Treat. Options Allergy. 2024; 11: 194-210. doi: 10.1007/s40521-024-00375-8.*
8. *Lisiecka M.Z. Evolution, mechanism of action, and clinical applications of three generations of antihistamines. Innovaciencia. 2024; 12: 1. doi: 10.15649/2346075X.3651.*
9. *Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine – are they clinically relevant or just an interesting additional effect? Allergy Asthma Clin. Immunol. 2009; 5 (1): 14. doi: 10.1186/1710-1492-5-14.*

ОГЛЯД КОМОРБІДНИХ СТАНІВ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Атопічний дерматит (АД) – це поширене захворювання шкіри,
котре вражає близько 20% дітей раннього віку та 3-5% дорослих.
Патогенез АД є складним й охоплює як генетичні, так і екологічні чинники ризику.
АД притаманний вагомий системний запальний компонент,
який може спричиняти розвиток таких коморбідних станів, як серцево-судинні хвороби.

Клінічні прояви АД є дуже різноманітними, але близько половини пацієнтів зазначають, що найдошкульнішими симптомами виступають свербіж, сухість, лущення й подразнення шкіри. Близько 10% пацієнтів відзначають болючість шкіри та порушення сну як другі за значущістю симптоми.

АД характеризується атопічними та неатопічними коморбідними станами, які охоплюють офтальмологічні, психіатричні, серцево-судинні й автоімунні хвороби, а також злоякісні пухлини (рис.). У пацієнтів з активною формою АД ризик розвитку коморбідностей є вищим, аніж у тих, які перебувають у ремісії. Цей ризик також зростає зі збільшенням тяжкості хвороби. Оскільки різні коморбідності можуть бути пов'язані з певними фенотипами АД, вони є важливими не лише через їхній внесок у загальний тягар хвороби, а й через вплив на вибір терапії. Наприклад, у разі кон'юнктивіту перевагу віддають циклоспорину, при супутній бронхіальній астмі (БА) – дупілумабу, при ревматоїдному артриті (РА) – метотрексату або інгібіторам Янус-кіназ, у разі вогнищевої алопеції – інгібіторам Янус-кіназ.

АТОПІЧНІ КОМОРБІДНОСТІ

АД розглядають як найбільш ранній клінічний прояв так званого атопічного маршу, що включає також БА, алергічний риніт (АР) і харчову

Рис. Коморбідності АД

*Примітки. * Суперечливі дані. ЗЗК – запальні захворювання кишківника; РА – ревматоїдний артрит; СЧВ – системний червоний вовчак.*

гіперчутливість. Для діагностики БА й АР, пов'язаних з АД, використовують визначення рівня специфічного імуноглобуліну Е (IgE) та шкірні прик-тести.

Найпоширенішими атопічними коморбідностями в дорослих з АД є АР (27,5%) і БА (40,5%). Показники поширеності є вищими в разі тяжкого перебігу АД і його початку в дитячому віці. Поширеність харчової гіперчутливості й харчової алергії серед осіб з АД становить 28,6 та 24,1% відповідно. У пацієнтів з АД також підвищена поширеність еозинофільного езофагіту.

ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ КОМОРБІДНОСТІ

Найпоширенішими офтальмологічними розладами на тлі АД є передні субкапсулярні катаракти, рецидивний кон'юнктивіт і кератоконус. Рідше трапляються кератит, глаукома та задні субкапсулярні катаракти.

Загальна поширеність кон'юнктивіту серед пацієнтів з АД становить 31,7%. Кон'юнктивіт частіше виникає в пацієнтів з активним перебігом АД. Найпоширенішими підтипами кон'юнктивіту серед хворих на АД є ринокон'юнктивіт і алергічний кон'юнктивіт (32,9 та 31,8% відповідно).

До розвитку офтальмологічних коморбідностей призводить взаємодія запалення, механічного стресу, порушень бар'єрної функції та впливу мікроорганізмів. Кон'юнктивіт, блефарит і кератит можуть бути не лише проявами основного захворювання, а й побічними ефектами терапії дупілумабом, що спостерігалися у 29,8; 22,0 та 1,4% випадків відповідно.

ПСИХІАТРИЧНІ Й НЕВРОЛОГІЧНІ КОМОРБІДНОСТІ

Висока поширеність порушень сну, соціальної ізоляції, стигматизації та вираженого свербежу спричиняє підвищення ризику тривожних розладів, депресії та суїцидальності в пацієнтів з АД. Психіатричні коморбідності збільшують тягар хвороби як у дорослих, так і в дітей. Продемонстровано, що майже кожний шостий пацієнт з АД мав клінічну депресію, кожний четвертий – депресивні симптоми, а кожний восьмий – суїцидальні думки. Загалом серед пацієнтів з АД ризик розвитку депресії та тривожних розладів є вдвічі вищим, а ризик суїцидальних думок – учетверо вищим порівняно з особами без АД.

Порівняно з дітьми в дорослих АД був пов'язаний з вищим ризиком розвитку депресії. Депресивні симптоми зменшуються при застосуванні різних методів лікування АД, включно з топічною, пероральною, системною та біологічною терапією.

АД також негативно впливає на якість сну. Порушення сну спостерігаються в 47-80% дітей і 33-90% дорослих з АД. Зі зростанням тяжкості АД підвищується як поширеність, так і вираженість порушень сну. Основним чинником, що погіршує якість сну, є цикл «свербіж – розчісування», найвираженіший у нічний час. У дітей порушення сну можуть призводити до затримки нейророзвитку, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, підвищення частоти неврологічних захворювань (мігрені, епілепсії).

АВТОІМУННІ КОМОРБІДНОСТІ

У дорослих пацієнтів з АД, особливо серед курців, частіше трапляються автоімунні хвороби, зокрема дерматологічні, шлунково-кишкові та ревматологічні, ніж у осіб без АД. У пацієнтів з АД ризик розвитку хронічної кропив'янки, целіакії, запальних захворювань кишківника (ЗЗК), системного червоного вовчака та РА в 1,5-2 рази вищий, аніж у загальній популяції.

Пацієнтам з вітиліго, особливо тим, у кого хвороба дебютувала в ранньому віці або супроводжується вогнищевою алопецією, властива підвищена схильність до АД. Відношення шансів розвитку вогнищевої алопеції в пацієнтів з АД зростає в 10 разів.

Великомасштабне дослідження показало підвищений відносний ризик розвитку РА, хвороби Крона й виразкового коліту в пацієнтів з АД (1,72; 1,34 та 1,25 відповідно).

СЕРЦЕВО-СУДИННІ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЗВ'ЯЗОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Хоча дані щодо зв'язку АД з надмірною масою тіла й ожирінням залишаються суперечливими, метааналіз засвідчив, що АД супроводжується вищою поширеністю надмірної ваги й ожиріння, а зниження маси тіла сприяє зменшенню вираженості симптомів екземи.

Недавній систематичний огляд показав, що приблизно кожний шостий пацієнт з АД страждає на артеріальну гіпертензію (АГ). З підвищеною ймовірністю розвитку АГ асоціюються середньотяжкий і тяжкий перебіг АД, але не легкі форми. Ризик АГ у пацієнтів з АД збільшують системне запалення, хронічні порушення сну, підвищена частота ожиріння, а також застосування системних кортикостероїдів і циклоспорину А.

Дані щодо зв'язку між АД і метаболічним синдромом є суперечливими. В одному крос-секційному

дослідженні було виявлено підвищену поширеність компонентів метаболічного синдрому серед пацієнтів з АД, проте систематичні огляди вказують, що АД асоціюється лише з центральним ожирінням.

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

Дані щодо ризику розвитку лімфом у пацієнтів з АД залишаються суперечливими. У систематичному огляді, який виявив незначне підвищення ризику лімфоми при тяжкому перебігу АД, підкреслюється важливість диференційної діагностики між АД і шкірною Т-клітинною лімфомою, особливо в дорослих з тяжким перебігом або пізнім початком хвороби.

Європейське багатоцентрове дослідження зафіксувало 4-разове підвищення захворюваності на лімфому серед дітей, які отримували лікування такролімусом, і менш ніж 2-разове підвищення захворюваності на шкірну Т-клітинну лімфому в дорослих, які застосовували місцеві інгібітори кальциневрину порівняно з пацієнтами, що використовували топічні кортикостероїди. Аналогічно когортне дослідження з 10-річним періодом спостереження за дітьми з АД, які застосовували місцевий пімекролімус щонайменше 6 тижнів, виявило 2,6-разове підвищення стандартизованого відношення захворюваності на лімфому. Водночас дані досліджень середнього рівня доказовості свідчать про те, що застосування топічних інгібіторів кальциневрину не підвищує ризику онкологічних захворювань у пацієнтів з АД, а отже, їх використання в рекомендованому режимі є безпечним.

У нещодавньому ретроспективному дослідженні за участю дорослих пацієнтів з АД, які отримували лікування дупілумабом, зафіксовано оборотну доброякісну лімфоїдну реакцію, що імітувала шкірну Т-клітинну лімфому.

Згідно із систематичним оглядом і метааналізом популяційних когортних досліджень АД асоціюється зі збільшенням ризику розвитку кератиноцитарного раку та раку нирок, але, навпаки, має захисний ефект щодо раку легень і органів дихальної системи.

ІНШІ КОМОРБІДНІ СТАНИ (ІНФЕКЦІЇ, ОСТЕОПОРОЗ І КОНТАКТНИЙ ДЕРМАТИТ)

Порушення бар'єрної функції шкіри, розлади вродженого імунітету, знижені рівні протимікробних пептидів, колонізація *Staphylococcus aureus* і зміни шкірного мікробіому спричиняють підвищення частоти інфекцій у пацієнтів з АД. Ослаблення клітинного імунітету призводить до частіших інфекцій, зумовлених вірусами *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, а також вірусами, що спричиняють бородавки, та контагіозним молюском.

Добре задокументовано й збільшення частоти бактерійних інфекцій на тлі АД. Наприклад, у систематичному огляді та метааналізі було повідомлено про 20-разове підвищення частоти колонізації *S. aureus* у цих пацієнтів. В іншому систематичному огляді АД виявився пов'язаним з підвищеним ризиком інфекцій вуха, горла, сечовивідних шляхів і позашкірних інфекцій. Два дослідження також виявили кореляцію між АД та підвищеним ризиком менінгіту й інфекційного ендокардиту.

АД й екзема шкіри рук є хронічними рецидивними запальними хворобами шкіри, які супроводжуються свербежем. Експериментальні дослідження показали, що шкіра пацієнтів з АД втрачає більше води через епідерміс і поглинає більше подразників і алергенів, аніж здорова шкіра. У метааналізі 26 досліджень частота екземи рук була в 3-4 рази вищою серед пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою.

Систематичний огляд, присвячений кореляції АД й алергічного контактного дерматиту (АКД), виявив 1,5-разове підвищення ризику АКД серед пацієнтів з легкими формами АД. Чутливість до *Compositae mix* і хрому була поширенішою серед пацієнтів з АД, проте загальна частота контактної сенсибілізації до поширених алергенів між пацієнтами з АД і без АД істотно не відрізнялася. У зв'язку з дерматологічними коморбідностями експерти не рекомендують проводити патч-тестування всім пацієнтам з АД. Патч-тести слід розглядати у випадках АД, які не піддаються терапії топічними засобами, при атиповій або мінливій локалізації екзематозних уражень, за підозри на АКД, у разі резистентної до лікування екземи рук у пацієнтів, які працюють, за пізнього початку АД, а також перед початком системної імуносупресивної терапії.

Системне запалення та застосування кортикостероїдів із приводу АД здатні підвищувати ризик остеопорозу. Згідно з останніми рекомендаціями Американської академії дерматології в дорослих пацієнтів з АД спостерігається підвищений ризик і переломів кісток (помірна якість доказів), і остеопорозу (висока якість доказів).

БІОМАРКЕРИ КОМОРБІДНОСТЕЙ

Протягом останніх десятиліть було запропоновано численні потенційні біомаркери АД, однак

досліджень, присвячених біомаркерам коморбідностей, надзвичайно мало. Найчастіше згадуваними біомаркерами виступають мутації філагрину та вміст специфічних IgE. Деякі результати викликають особливий інтерес, зокрема в разі БА, за якої рівень специфічних IgE та/або шкірні прик-тести можуть допомогти визначити ризик розвитку астми або епізодів візингу.

ВАЖЛИВІСТЬ КОМОРБІДНОСТЕЙ У ВЕДЕННІ АД

Цінним чинником, що визначає ведення пацієнтів з АД, є вплив коморбідностей на загальний тягар хвороби та вибір оптимального лікування. Зокрема, циклоспорин може покращувати перебіг кон'юнктивіту, сарилумаб – БА, а в разі супутніх ЗЗК, РА, вогнищевої алопеції, тяжкої БА доцільним є застосування інгібіторів Янус-кіназ або біологічної терапії. Водночас використання інгібіторів Янус-кіназ пов'язане з підвищеним ризиком онкологічних захворювань і серцево-судинних ускладнень, хоча в дослідженні, де оцінювали препарати цього класу (аброцитиніб, барицитиніб і упадацитиніб), не було виявлено підвищеного ризику серйозних інфекцій, немеланомного раку шкіри й інших онкологічних захворювань, значущих серцево-судинних подій, венозної тромбоемболії та назофарингіту. Незважаючи на суперечливі дані щодо цього питання, варто зважати на можливі ризики.

ВИСНОВКИ

АД пов'язаний із численними атопічними та неатопічними коморбідностями. Зацікавленість вивченням коморбідностей АД зростає, оскільки вони можуть мати значний вплив на ведення пацієнтів. В ідеалі нові методи лікування АД мають бути спрямовані не лише на основне захворювання, а й на супутні патології. Для визначення точних механізмів зв'язку між АД та коморбідностями, а також для розроблення оптимальних терапевтичних підходів необхідні подальші дослідження.

Література

Apti Sengkioun O., Salman A. A review of comorbidities in atopic dermatitis. Indian J. Skin Allergy. 2024; 3: 87-92. doi: 10.25259/IJSA_37_2024.

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ У ХОЛОДНУ ПОРУ РОКУ: ВИКЛИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ РІШЕННЯ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

За результатами провокаційних досліджень, зниження температури довкілля суттєво посилює симптоми алергічного риніту (АР) [1]. У холодну пору року пацієнти частіше стикаються з вираженими респіраторними проявами, що обмежують їхню фізичну активність, знижують працездатність і змушують уникати перебування на відкритому повітрі. Такий вплив холоду на якість життя осіб з АР потребує ефективного та зручного терапевтичного підходу.

Одним із сучасних рішень є застосування комбінованих протиалергічних препаратів, які поєднують швидке полегшення симптомів із протизапальною дією. Завдяки синергії компонентів і простоті використання ці засоби можуть стати оптимальним вибором для контролю АР у холодну пору року, сприяючи покращенню самопочуття, функціональності та повсякденної активності пацієнтів.

ХОЛОД ЯК ТРИГЕР РЕСПІРАТОРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Холодна погода спричиняє функціональні обмеження в людей з алергічними захворюваннями, зокрема АР і астмою. Це пов'язано з тим, що низька температура та супутня низька вологість повітря негативно впливають на респіраторний епітелій, провокуючи гіперреактивність і звуження дихальних шляхів. У таких умовах симптоми респіраторних захворювань можуть посилюватися, особливо в пацієнтів з фоновими патологіями дихальної системи. Охолодження та висушування слизової оболонки зумовлюють розвиток хронічного запалення, що додатково ускладнює перебіг хвороби. Фізичне навантаження на холоді також здатне підсилювати респіраторні симптоми та відчуття функціональних обмежень.

У національному популяційному дослідженні FINRISK, проведеному у Фінляндії, було проаналізовано зв'язок між низькою температурою повітря й повідомленнями про функціональні обмеження та загострення проблем зі здоров'ям серед осіб з алергічними захворюваннями – астмою й АР. Стратифікована випадкова вибірка охопила 7330 осіб віком 25-74 роки (учасники із серцево-судинними хворобами були вилучені). На рисунку 1 наведено порівняння частоти функціональних обмежень і загострення стану здоров'я серед чоловіків і жінок залежно від наявності АР та/або астми [2].

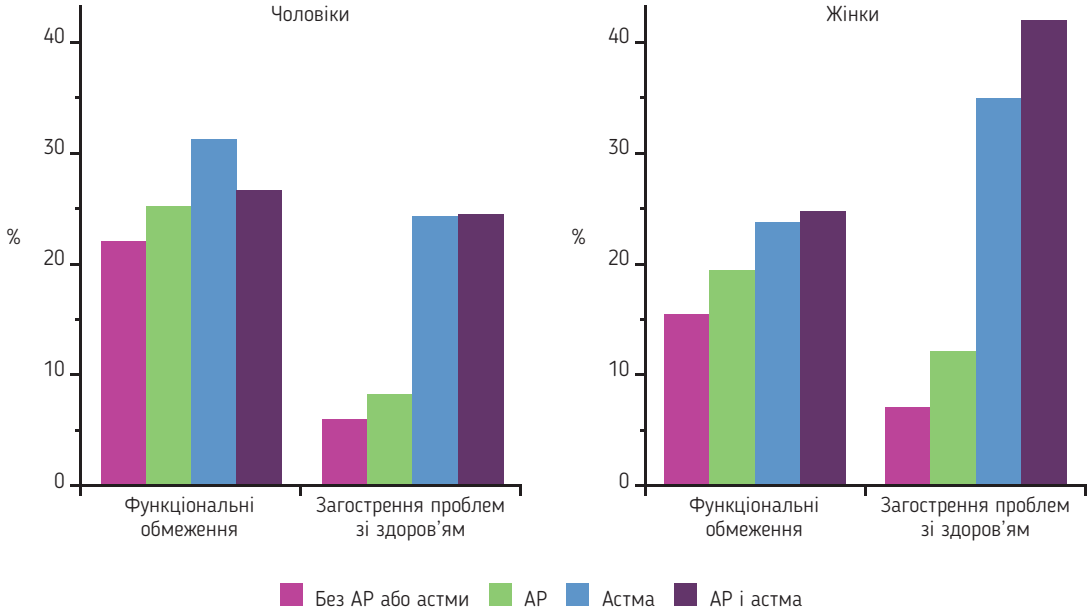


Рис. 1. Частота функціональних обмежень і загострення проблем зі здоров'ям серед чоловіків і жінок залежно від наявності АР та/або астми [2]

У дослідженні було встановлено, що значна частина чоловіків (18%) і жінок (23%) повідомили про функціональні обмеження, а близько 6% чоловіків і 7% жінок – про загострення проблем зі здоров'ям, пов'язаних з холодом. Як АР сам собою, так і його поєднання з астмою асоціювалися із частішими повідомленнями про функціональні обмеження, спричинені низькою температурою. Найвираженіший вплив холоду спостерігався саме серед осіб з АР.

Загалом кожен п'ятий учасник дослідження повідомив про функціональні обмеження, пов'язані з холодом. Це може бути наслідком фізіологічних змін, спричинених охолодженням дихальних шляхів, серцево-судинної та/або м'язової системи. Такі зміни здатні знижувати когнітивну та фізичну працездатність, що, своєю чергою, посилює суб'єктивне сприйняття функціональних обмежень. Дослідження в галузі медицини праці показали, що щоденний вплив холодного повітря змінює функцію легень і може спричиняти м'язово-скелетний біль. Водночас тлумачення терміна «функціональні обмеження» може суттєво варіюватися між індивідами, оскільки охоплює як фізичні, так і когнітивні аспекти працездатності. Наскільки відомо, це перше дослідження, котре вивчає сприйняті функціональні обмеження на популяційному рівні та їхню поширеність серед осіб з АР та/або астмою [2].

Також було показано, що особи з астмою – як самостійно, так і в комбінації з АР – частіше повідомляли про загострення проблем зі здоров'ям у холодну погоду. Це узгоджується з результатами попереднього дослідження серед молодих дорослих, яке продемонструвало, що пацієнти з АР і астмою – як окремо, так і разом – частіше мали респіраторні симптоми, пов'язані з холодом, аніж здорові учасники [1].

Було також установлено, що пацієнти із супутнім АР мають гіршу якість життя порівняно з особами, які страждають лише на астму. Часті симптоми хвороби можуть спричиняти функціональні обмеження, і згідно з канадським дослідженням майже половина осіб з АР мають симптоми протягом усього року [2]. Хоча АР часто не розглядається як серйозне захворювання, попередні дослідження показали його значний вплив на повсякденне життя – зокрема, денну втому та соціально-економічні наслідки, пов'язані з пропусками навчання чи роботи.

Отже, особи з алергічними захворюваннями є вразливішими до функціональних обмежень і загострення симптомів, спричинених холодною погодою, ніж ті, хто не має таких захворювань [2]. Особливо це стосується молодих людей, які вже на ранніх етапах життя демонструють підвищену чутливість до холоду, що варто враховувати при клінічному догляді за цією групою пацієнтів [1].

ВПЛИВ НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР НА МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Холодна погода не лише спричиняє дискомфорт, а й впливає на функціонування імунної системи носової порожнини, підвищуючи вразливість до вірусних інфекцій та ускладнюючи перебіг хронічних захворювань, як-от АР [3].

У нормальних температурних умовах клітини епітелію носа виділяють позаклітинні везикули, які містять противірусні молекули – мікроРНК та білки – і нейтралізують віруси. Вплив холоду знижує секрецію позаклітинних везикул та їхню ефективність, що призводить до ослаблення місцевого імунного бар'єра (рис. 2).

Охолодження також уповільнює активність імунних клітин у носі та зменшує вироблення захисних наночастинок – везикул.

У пацієнтів з АР слизова оболонка вже перебуває в стані запалення, а бар'єрна функція порушена. Імунна система працює в режимі алергічної

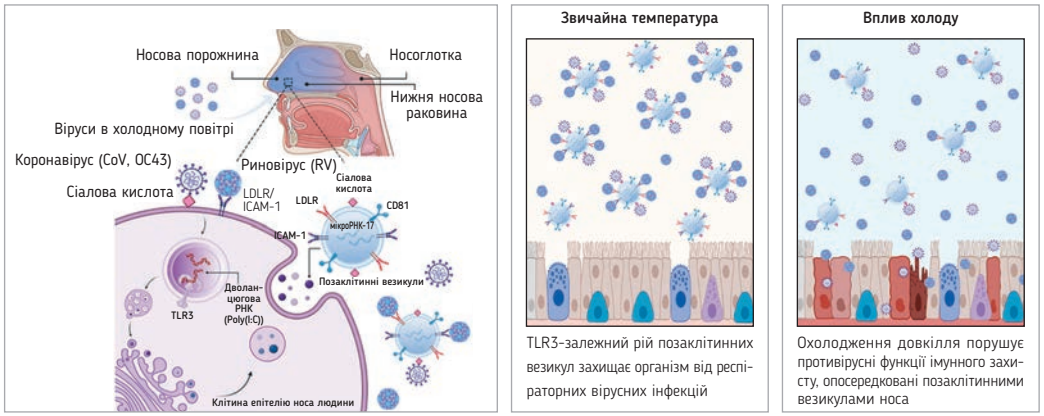


Рис. 2. Холод як фактор порушення противірусного імунітету носової порожнини [3]

Примітки: CD81 – кластер диференціації-81; ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1; LDLR – рецептор ліпопротеїнів низької щільності; Poly(I:C) – поліінозин-поліцитидилова кислота; TLR3 – Toll-подібний рецептор-3.

реакції, що знижує здатність до протидії вірусам. Додатковий вплив холоду ще більше послаблює місцевий захист, посилює симптоми (закладеність носа, чхання, ринорею) та підвищує ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів.

З огляду на це, своєчасне застосування протиалергічних засобів у холодну пору року є особливо важливим для контролю запалення та гіперреактивності слизової оболонки носа.

РІАЛТРІС: СИНЕРГІЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ СИМПТОМІВ АР

Фармакотерапія є ключовим компонентом у лікуванні АР. До засобів, що застосовуються для терапії АР, належать інтраназальні глюкокортикостероїди, інтраназальні та пероральні антигістамінні препарати, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, препарати кромогліцинової кислоти, судинозвужувальні засоби (інтраназальні та пероральні), а також засоби для промивання носа. Для пацієнтів з інтермітивним і персистивним перебігом АР інтраназальні глюкокортикостероїди вважаються терапією першої лінії, однак у багатьох випадках вони не забезпечують достатньо швидкого або повного контролю симптомів. Окрім того, монотерапія часто виявляється недостатньо ефективною при середньому та тяжкому перебігу хвороби.

Комбінований назальний спрей Ріалтріс – це зручна фіксована комбінація антигістамінного препарату олопатадину гідрохлориду та кортикостероїду мометазону фуроату, схвалена для лікування симптомів АР і ринокон'юнктивіту в пацієнтів віком від 12 років [4].

Олопатадину гідрохлорид – селективний блокатор H_1-рецепторів, який зменшує симптоми, спричинені гістаміном. Своєю чергою, мометазону фуроат є потужним місцевим глюкокортикостероїдом, що пригнічує запальні процеси, знижуючи вироблення цитокінів (IL-4, IL-5, TNFα) та лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у патогенезі АР.

Завдяки поєднанню двох активних компонентів препарат забезпечує синергічний ефект: швидке зменшення симптомів (антигістамінна дія) та контроль запалення (стероїдна дія).

Комбінація олопатадину гідрохлориду й мометазону фуроату є ефективним засобом для лікування як сезонного, так і цілорічного АР. У клінічних дослідженнях він продемонстрував статистично значуще та клінічно важливе полегшення назальних симптомів порівняно з монотерапіями та плацебо. Крім того, було відзначено покращення очних симптомів. Позитивний ефект зберігався протягом 52 тижнів лікування в дорослих і підлітків із цілорічним АР. Препарат загалом добре переноситься, а більшість побічних ефектів, що виникали під час лікування, були легкими або помірними [4].

У двох клінічних дослідженнях II фази фіксована комбінація олопатадину гідрохлориду та мометазону фуроату у формі назального спрею показала значне покращення показника «загальний бал назальних симптомів за самозвітом» (rTNSS) при одноразовому та дворазовому застосуванні [5]. У дослідженнях III фази дворазове застосування препарату також продемонструвало значне покращення rTNSS порівняно з плацебо, монотерапією олопатадином і монотерапією мометазоном (рис. 3).

Зручна форма випуску та швидкий початок дії роблять препарат оптимальним рішенням для пацієнтів, які потребують надійного контролю симптомів АР у складний для дихальної системи період року.

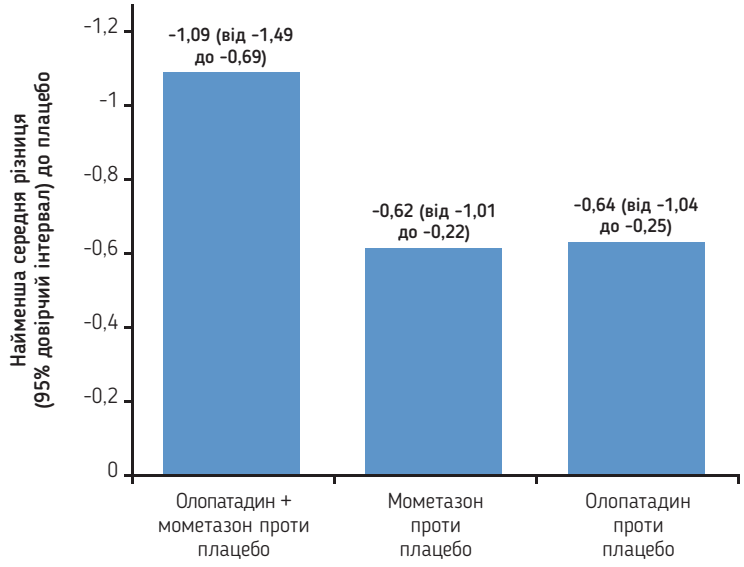


Рис. 3. Зміни загального бала назальних симптомів (rTNSS) через 14 днів терапії порівняно з плацебо [5]

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

ПОМИЛУВАТИСЬ КВІТАМИ?

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 фуроату моногідрату еквівалентно мометазону фуроату 25 мкг; **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Комбінований протинабряковий засіб для місцевого застосування, який містить олопатадину гідрохлорид та мометазону фуроат. Олопатадин є антагоністом гістамінових Н1–рецепторів. Антигістамінна активність олопатадину була підтверджена в ізольованих тканинах, на моделях тварин та у людей. Мометазону фуроат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. **Показання.** Сезонний алергічний риніт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуроату 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 дози.** 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 негайного типу (наприклад бронхоспазм, диспное), анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк; з боку органів зору: глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, катаракта, нечіткість зору. У довгостроковому клінічному дослідженні з безпеки (52 тижні лікування) 593 пацієнти з цілорічним алергічним ринітом повідомляли про такі побічні ефекти при застосуванні препарату 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. **Реєстраційне посвідчення:** UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1594 від 20.10.2025 **Термін дії реєстраційного посвідчення:** необмежений з 08.07.2025 **Заявник:** Гленмарк Спешіалті С.А., Швейцарія.
Інформація надається виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препаратміститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

glenmark

ПІДСУМКИ

У холодну пору року пацієнти з АР стикаються з посиленням симптомів, що суттєво впливає на їхню якість життя, фізичну активність і навіть працездатність. Низька температура й сухе повітря провокують гіперреактивність дихальних шляхів, порушують бар'єрну функцію слизової оболонки носа та знижують ефективність місцевого імунного захисту. У таких умовах зростає ризик інфекцій, а перебіг хронічного запалення в носовій порожнині ускладнюється, тому своєчасне застосування протиалергічних засобів є особливо важливим для контролю запалення та гіперреактивності слизової оболонки носа.

Комбінація олопатадину гідрохлориду та мометазону фуроату (Ріалтріс) демонструє високу клінічну ефективність у пацієнтів від 12 років із середнім і тяжким перебігом АР.

Назальний спрей Ріалтріс забезпечує швидкий і стійкий контроль симптомів, що робить його перспективною альтернативою монотерапії або вільним комбінаціям препаратів. Завдяки поєднанню антигістамінного та протизапального компонентів він забезпечує як ефективне полегшення симптомів, так і контроль запалення. Це особливо важливо в умовах низьких температур довкілля, коли симптоми можуть бути інтенсивнішими, а потреба в ефективному контролі – вищою.

Отже, Ріалтріс є сучасним терапевтичним рішенням, яке відповідає викликам холодної пори року та дає пацієнтам з АР змогу зберігати активність і належну якість життя.

Література

1. *Hyrkäs H., et al. Asthma and allergic rhinitis increase respiratory symptoms in cold weather among young adults. Respir. Med. 2014; 108 (1): 63-70. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.019.*
2. *Hyrkäs-Palmu H., et al. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. Sci. Rep. 2018; 8: 10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y.*
3. *Huang D., et al. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023; 151 (2): 509-525.e8.*
4. *Lamb Y.N. Olopatadine/mometasone combination nasal spray in allergic rhinitis: a profile of its use. Drugs Ther. Perspect. 2020; 36: 494-501. doi: 10.1007/s40267-020-00778-y.*
5. *Klimek L., et al. Efficacy and safety of the combination nasal spray olopatadine hydrochloride-mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. Allergo J. Int. 2024; 33: 9-19. doi: 10.1007/s40629-023-00282-5.*

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 дослідах, 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.

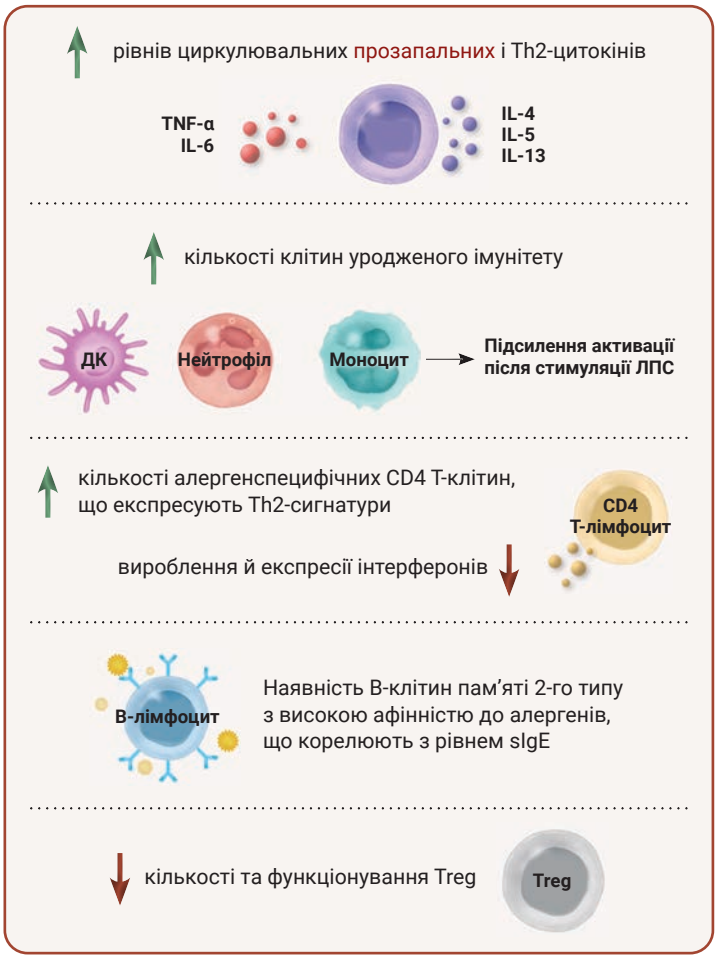


Рис. 1. Особливості вродженого імунітету та Th2-імунних реакцій у дітей з харчовою алергією

ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ТА TH2-ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ З IGE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Ціла низка нещодавніх досліджень була спрямована на вивчення імунологічних особливостей дітей з IgE-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 (IL-4, IL-5 та IL-13) і нижчі рівні розчинного імунорегуляторного білка CD83 (sCD83) порівняно з дітьми без алергії. Встановлено негативну кореляцію між умістом sCD83 у плазмі та рівнями Th2-цитокінів і специфічних IgE (sIgE). У дослідженнях *in vitro* введення sCD83 зменшувало кількість IL-4$^+$CD4$^+$ Т-клітин і знижувало секрецію IL-4, IL-5 та IL-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 уміст циркулювальних Т-регуляторних клітин (Treg) CD4$^+$CD25$^+$ і вищий уміст моноцитів. При стимуляції очищених CD14$^+$ моноцитів ліпополісахаридом (ЛПС) *in vitro* в алергічній групі відзначалося посилення запального фенотипу (а саме підвищення вироблення TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-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 (Breg) порівняно з дітьми без алергії (n=92). Також було виявлено значущу кореляцію між умістом овальбуміноспецифічних CD137$^+$IL-10$^+$ Treg і специфічних до яєць IgG_4 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 хемокінів (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 IL-6 і TNF-α, а також вищу кількість нейтрофілів порівняно з контрольною групою (n=24). Виключення молока та яєць з раціону сприяло зниженню рівнів IL-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 IL-2 у наївних CD4$^+$ Т-клітинах після стимуляції; в групах сенситивізації й алергії на арахіс було виявлено знижену експресію IFN-γ в 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 сенсибілізованими 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 IL-6, TNF-α й IFN-γ порівняно з контролем. Окрім того, CD14$^+$ моноцити з харчовою алергією демонстрували тенденцію до вищого вироблення IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-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, MIP1α, MIP1β, IL-1RA, IL-1β, 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 сигналінгу 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-12β, IL-2, IL-1β, 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 $CD4^+IL\text{-}13^+$ 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 $CD4^+IL\text{-}13^+$ 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 IgG_1, 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 часткою нейтрофілів, а також зниженням кількості

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

Фокус	Імунний механізм	Джерело	Алерген
Цитокіни / 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 sIgE та Th2-цитокінів. Уведення sCD83 *in vitro* 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]	
Моноцити	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 *in vitro* 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 сенсибілізованих 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 сигналінгу сприяють створенню Th2-цитокінового середовища в дітей з алергією на арахіс. Інгібування CD209 *in vitro* 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 арахіс-специфічних CD4 Т-клітин у дітей з алергією на арахіс	[9]	
Нейтрофіли	↑ 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 $CD4\ HLA\text{-}DR^+$ 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 $CD4^+IL\text{-}13^+$ Т-клітин *in vitro*	[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 *in vivo*: ↓ 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
	Діти амішів мають ↓ пропорції PD1-експресувальних Treg-клітин порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	
Цитотоксичні Т-клітини	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 атопічною 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 мієлоїдних клітин у В-клітинах дітей із множинною харчовою алергією	[11]	
	Збагачення експресії мотивів послідовностей, асоційованих з розвитком В- та Т-клітин і TGF-β-сигналінгом, 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

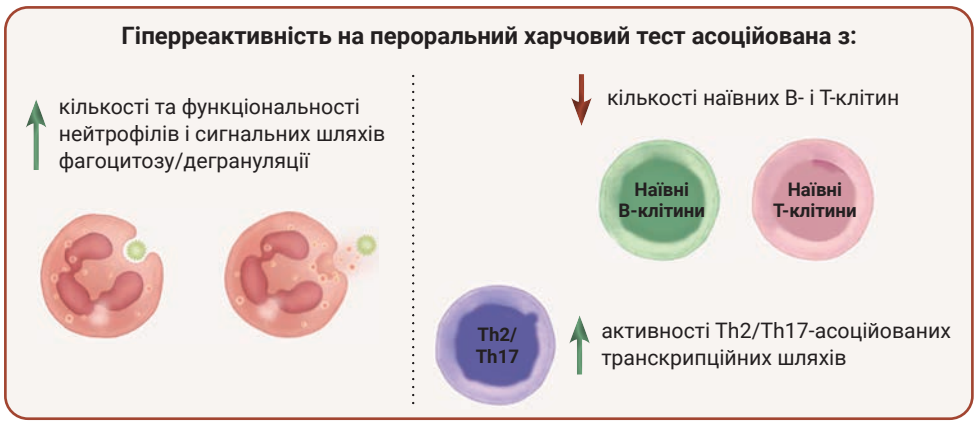


Рис. 2. Імунні механізми, асоційовані з тяжкістю алергічної реакції

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 призводила до збільшення вироблення Th2-цитокінів (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), підвищення частоти арахіс-специфічних $CD154^+CD4^+$ 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 зі ↑ 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 зі ↓ 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

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 років[3]

24 h — 24 години доведена ефективність[2,3]

1 таблетка на добу[2*,3]

Швидкий початок дії[4]

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 застосування[2] **Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Показанн**я. 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 20кг. **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 застосування[3] **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 тадітям 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: алергічнийринокон'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 дилтіазем, може призводити до підвищення рівня біластину в плазмі та, отже, до збільшення ризику виникнення побічних реакцій. Тому пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів 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-onovlenyj-proyekt-pereliku-oryginalnyh-innovaczijnyh-likarskyh-zasobiv-zareyestrovanyh-v-ukrayini-stanom-na-09-04-2025-ta-vklyuchenyh-do-naczionalnogo-pereliku-osnovnyh-likarskyh-zasob/ (останній доступ: 09.2025). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 10 МГ, дата останнього перегляду 18.10.2023 РП UA/13866/02/01 3. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® дата останнього перегляду 20.02.2025 РП №UA/13866/01/01 4.Horak F, 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 toaeroallergen 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