



## Пульмонологія

## Алергологія

## Риноларингологія



№ 1-2 (58-59)  
 2022 р.  
 12 750 примірників  
 Передплатний індекс 37631



Доктор медичних наук,  
 професор  
 Катерина Гашинова

Перехрест бронхіальної  
 астми та ХОЗЛ:  
 тактика ведення хворих  
 відповідно до нових  
 світових тенденцій

Читайте на сторінці 14



Кандидат медичних наук  
 Тамара Березна

Персоніфікований підхід  
 до лікування гострих  
 бронхітів у дітей:  
 міфи чи практика,  
 що заснована на доказах?

Читайте на сторінці 15



Міжнародні рекомендації

Міжнародні клінічні  
 настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN /  
 EuroGuiDerm / ARAACI  
 щодо визначення,  
 класифікації, діагностики  
 та лікування пацієнтів  
 із кропив'янкою

Читайте на сторінці 7



Міжнародні рекомендації

Проблема хронічної  
 кропив'янки:  
 епідеміологія,  
 імунопатогенез,  
 супутні захворювання,  
 якість життя та підходи  
 до лікування

Читайте на сторінці 18

# Бетадин<sup>®</sup>

ПОВІДОН-ЙОД

## Зупиняйтесь немає причин!

ВІРУСИ

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ\*

Детальніше на сайті



\*Інструкція для медичного застосування препарату. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



**Health-ua.com**  
Спеціалізований  
медичний  
портал



Видавничий дім  
«Здоров'я України»



Health-ua.com



## ПАМ'ЯТІ БОРИСА МИХАЙЛОВИЧА ПУХЛИКА

23 липня 2022 р. внаслідок тривалої тяжкої хвороби пішов із життя багаторічний завідувач кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Пухлик.



11.05.1945 - 23.07.2022

Б.М. Пухлик – відомий вітчизняний алерголог і фтизіатр, науковець, педагог. Він зробив величезний внесок у розвиток алергологічної та фтизіатричної служб України. За майже 50 років роботи на різних посадах надав ефективну лікарську та консультативну допомогу десяткам тисяч пацієнтів.

Борис Михайлович є автором понад 400 наукових робіт, у тому числі 16 монографій, 30 патентів на винаходи, більш ніж 20 методичних рекомендацій, підручників і посібників. Його учнями є один доктор і 19 кандидатів наук. Він був членом редакційних рад численних фахових медичних журналів, зокрема «Українського пульмонологічного журналу», «Астма та алергія», «Імунологія та алергологія», «Ринологія», «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», медичної газети «Здоров'я України» тощо.

Протягом багатьох років Борис Михайлович був членом спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (директор – академік НАМН України Ю.І. Фещенко), де зміг надати консультативну допомогу багатьом молодим ученим. Також за роки роботи на кафедрі Б.М. Пухлик виростив плеяду вчених, які сьогодні з успіхом продовжують наукову, викладацьку й лікувальну роботу в рідному університеті, а також в інших медичних і наукових закладах. Борис Михайлович був ініціатором створення наукових товариств («Імунологів, алергологів та спеціалістів з імунореабілітації», «Алергологів та фахівців з астми», «Асоціації алергологів України», яку очолював протягом багатьох років, віддаючи цій справі багато сил і уваги).

Б.М. Пухлик народився 11 травня 1945 р. в місті Свердловську (нині Довжанськ) Луганської області. У 1946 р. родина переїхала до м. Житомир, де Борис з успіхом закінчив середню школу. Постійно займався спортом, мав перший спортивний розряд із баскетболу, виявляв непогані музичні здібності, навіть як співак був лауреатом республіканського конкурсу, але вирішив стати лікарем. У 1963 р. поступив на педіатричний факультет Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, який закінчив у 1969 р. Був одним із кращих студентів курсу, очолював інститутську самодіяльність, але за направленням разом із молодіжною дружиною поїхав працювати в село, де поєднував посаду старшого лікаря протитуберкульозного санаторного закладу і педіатра дільничної лікарні. Саме тут, в умовах сільської медицини, зібрав матеріал для кандидатської дисертації з фтизіатрії, яку під керівництвом професора Бориса Абрамовича Березовського захистив у 1977 р. Як здібного організатора практичної охорони здоров'я, його в 1976 р. було переведено на роботу до Вінницького обласного відділу охорони здоров'я. Пізніше Б.М. Пухлика було включено до резерву кадрів міністра охорони здоров'я, і в молодого фахівця з'явилася перспектива стати керівником великого медичного закладу. Але він обирає науку, і в 1977 р. за конкурсом його було обрано на посаду асистента кафедри фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

Вирішальною для долі Б.М. Пухлика в медицині і житті була зустріч із видатним подружжям – професорами Олександром Самійловичем Мамолатом і Катериною Федорівною Чернушенкою. Завдяки цьому практично одразу ж після зарахування до колективу кафедри Б.М. Пухлик починає цікавитися проблемами алергології. У 1980–1981 рр. у Вінницькій області він організує проведення одного з наймасштабніших клініко-епідеміологічних досліджень у галузі алергології. На підставі матеріалів цього та інших досліджень «на стику» фтизіатрії та алергології у 1985 р. захищає докторську дисертацію на тему «Алергічні захворювання у хворих на туберкульоз». Після цього дослідження, яке на той час стало наймасштабнішим у світі, циклу відповідних публікацій і доповідей на наукових конференціях Б.М. Пухлика визнають провідним алергологом СРСР. Як фахівець у галузі алергології, він бере участь у низці подібних досліджень у Хакасії, Бурятії, Киргизії, Білорусі, виступає майже на всіх конференціях і з'їздах імунологів і алергологів, які проводилися в СРСР. Наслідком цього стало те, що в подальшому основні напрями наукової діяльності Бориса Михайловича були присвячені проблемам алергології, клінічної імунології та фтизіатрії. Ще в процесі виконання дисертаційного дослідження зусиллями Бориса Михайловича на базі Вінницького обласного протитуберкульозного диспансеру вперше у світі було організовано алергологічний кабінет.

У 1986 р. Борис Михайлович брав активну участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. У 1988 р. став ініціатором створення першої в Україні імунологічної лабораторії на базі Вінницької обласної дитячої лікарні. У 1990–1991 рр. він розпочинає друге клініко-епідеміологічне дослідження в галузі алергології у Вінницькій області, результати якого продемонстрували значне збільшення частоти алергічних захворювань у популяції дитячого і дорослого населення області, що дало підстави говорити про необхідність невідкладного удосконалення алергологічної допомоги населенню України.

Окрім наукової роботи Борис Михайлович продовжує активно займатися педагогічною та організаторською діяльністю. У 1991 р. його обирають на посаду завідувача кафедри фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, а в 1992 р. він одним із перших в Україні відкриває курс клінічної імунології та алергології при кафедрі фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова. Разом із професором Б.Й. Коганом створює лабораторію екологічної імунології та алергології при Центральній науково-дослідній лабораторії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова та Імунологічний центр з алерго-імунологічною лабораторією на базі Вінницького обласного протитуберкульозного диспансеру. На базі імунологічного центру до 1993 р. було обстежено і проліковано приблизно 16 тисяч постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС.

У 1993 р. Б.М. Пухлик відкриває та очолює перше в Україні підприємство з виробництва препаратів-алергенів для діагностики й лікування алергічних захворювань (ТОВ «Імунолог», м. Вінниця). З 1997 р. ініціює створення Наукового товариства імунологів, алергологів і спеціалістів з імунореабілітації, а пізніше – Асоціації алергологів України з метою захисту інтересів, максимальної реалізації творчого потенціалу і соціально-правового захисту спеціалістів, зайнятих у галузі алергології. Обраний першим президентом Асоціації алергологів України, на посаді якого працював до 2019 р.

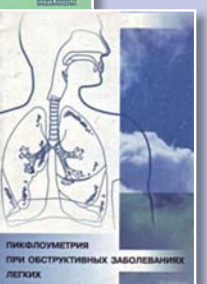
Найважливішим досягненням Б.М. Пухлика, окрім визначення поширеності алергічних захворювань в Україні, необхідно вважати створення вітчизняних препаратів діагностичних і лікувальних алергенів, перелік яких, а також аксесуарів до них нараховує до 200 найменувань, що є найбільшою номенклатурою в Європі. Серед них треба зазначити оригінальні форми алергенів для парентерального, перорального та інтраназального введення, два види компакт-ланцетів для виконання шкірних тестів з алергенами. Такі вироби, як драже для проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), оригінальні ланцети, набори для скринінгу, діагностики медикаментозної алергії, не мають прямих аналогів у світі. Б.М. Пухликом також було створено або удосконалено низку діагностичних і лікувальних технологій, яких раніше не було або вони були не розвиненими в Україні: шкірна діагностика медикаментозної алергії, прик-тест, пероральна, інтраназальна АСІТ алергенами. Саме тому Б.М. Пухлик у складі колективу авторів у 2012 р. став Лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки за цикл праць «Технології діагностики і лікування алергічних захворювань органів дихання із застосуванням вітчизняних препаратів алергенів». У 2013 р. Борис Михайлович заснував приватний алерго-імунологічний центр «Клініка професора Пухлика», який сьогодні надає ефективну медичну допомогу пацієнтам алергологічного й імунологічного профілю.

Окремо потрібно згадати і про багаторічну організаційну працю Б.М. Пухлика з провідними алергологами України, його зусилля, спрямовані на розвиток алергологічної служби України. Дві «каденції» він відпрацював головним позаштатним алергологом МОЗ України і багато зробив для подальшого розвитку алергології в Україні. Із цього напрямку Б.М. Пухлик постійно співпрацював із чл.-кор. НАМН України, професором К.Ф. Чернушенкою, професорами М.М. Коваленко, Г.М. Дранніком, Л.О. Яшиною, О.І. Ласицею, які до нього керували алергологічною службою країни. Разом з академіком НАМН України, професором Д.І. Заболотним Борис Михайлович створив при ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, який став провідним алергологічним закладом в Україні. Уперше в Україні зусиллями очолюваних Б.М. Пухликом науковців і практичних лікарів створено й оновлено вітчизняні протоколи медичної допомоги хворим на алергічні захворювання, формуляри лікарських засобів і проекти відповідних стандартів. Він разом із колегами представляв алергологію України на наукових симпозиумах у 18 країнах світу.

На жаль, подальшу наукову, викладацьку і лікувальну діяльність Б.М. Пухлика загальмувала тяжка хвороба. Але навіть перебуваючи на лікуванні за межами країни, Борис Михайлович продовжував брати активну участь у житті алергологічної спільноти, займався публіцистичною діяльністю, яка відкрила для лікарів і науковців нові риси його таланту. Він підтримував спілкування з колегами, його доповіді і привітання неодноразово були представлені на професійних форумах.

За цим переліком фактів приховується життя талановитого, енергійного, відданого своїй професії вченого, клініциста, організатора охорони здоров'я, викладача, прекрасної за душевними якостями людини. Він ознаменував собою цілу епоху в алергології та фтизіатрії, гідно продовжуючи справу своїх вчителів і залишивши після себе учнів та однодумців. Борис Михайлович Пухлик назавжди залишається в нашій пам'яті.

Правління Асоціації алергологів України,  
колектив кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
редакційна колегія



# Противірусна активність різних ополіскувачів для ротової порожнини проти SARS-CoV-2: фокус на повідон-йод

Ротова порожнина – важливий резервуар SARS-CoV-2. Збудник COVID-19 виявляють у назофарингеальному секреті хворих протягом усього захворювання, а стабільно високе вірусне навантаження в слині спостерігають переважно на ранніх стадіях хвороби (Yoon et al., 2020). SARS-CoV-2 виявляють у 91,7% зразків слини пацієнтів із COVID-19, а кількість інфекційних копій може досягати  $1,2 \times 10^8$ /мл (To et al., 2020). Коли людина кашляє, чхає, дихає або розмовляє, вона виділяє краплини слини, що містять мікроорганізми (Baghizadeh Fini, 2020). Так, один епізод кашлю або 5 хв розмови супроводжуються виділенням майже 3 тис крапель слини, а під час чхання кількість контамінованих часточок слини, які можуть поширюватися в повітрі на кілька метрів, становить приблизно 40 тис (Baghizadeh Fini, 2020). Краплини слини (>60 мкм) зумовлюють передачу вірусу SARS-CoV-2 при тісному контакті між людьми (1 м і 3 м; Національні академії наук, інженерної справи та медицини (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine), 2020). Ба більше, є дані на користь того, що насичені вірусом аерозолі (розмір часточок <60 мкм) можуть сприяти поширенню SARS-CoV-2 і зараженню ним на відстані до 7-8 м (Jayaweera et al., 2020). Потрібно зауважити, що кількість і розмір краплин слини в різних людей варіюють, відповідно, ризик передачі інфекції при цьому також різний. Таким чином, використання противірусних ополіскувачів для порожнини рота є перспективним напрямом у боротьбі з пандемією COVID-19.

**Ключові слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, профілактика, ополіскувачі, ротова порожнина, антисептики, повідон-йод, вірусне навантаження, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, перекис водню, хлоргексидин, циклодекстрин, цитрокс, ефірні олії.

## Роль ополіскувачів для ротової порожнини в запобіганні поширенню SARS-CoV-2

Для зниження ризику передачі SARS-CoV-2 від пацієнтів із COVID-19 необхідно зменшити вірусне навантаження в ротовій порожнині. Використання противірусних ополіскувачів для ротової порожнини – один із найефективніших заходів, що сприяють досягненню цієї мети (Carrouel et al., 2020; Herrera et al., 2020). Результати бібліографічного аналізу свідчать, що засоби для полоскання рота, які містять

цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) або повідон-йод, можуть зменшувати тяжкість COVID-19 шляхом зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 у ротовій порожнині, а також мінімізувати ризик передачі інфекції завдяки зменшенню вірусного навантаження в часточках слини, що утворюються за звичайних умов, або в аерозолях, що утворюються під час стоматологічних процедур (Herrera et al., 2020; Kumar et al., 2020). До інших ополіскувачів для ротової порожнини, що мають противірусні властивості і можуть використовуватися для

боротьби із SARS-CoV-2, належать перекис водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), хлоргексидин, циклодекстрин, цитрокс (Citrox) та ефірні олії (EO) (Carrouel et al., 2020; Herrera et al., 2020).

У багатьох статтях рекомендується використовувати ополіскувачі для ротової порожнини, щоб запобігти поширенню SARS-CoV-2. Однак станом на 30 липня 2020 року на сайті ClinicalTrials.gov було зареєстровано лише 12 клінічних протоколів, метою яких було вивчення впливу полоскання ротової порожнини на SARS-CoV-2. В одному дослідженні використовували виключно засіб для

полоскання порожнини рота, у двох дослідженнях його поєднували з обробкою слизової носа ватними паличками, а в ще одному дослідженні полоскання ротової порожнини комбінували з промиванням приносних пазах. У семи дослідженнях ополіскувачі застосовували для полоскання порожнини рота разом із промиванням носа, використанням назальних спреїв чи назального гелю або без таких. У більшості з цих досліджень оцінювали ефективність повідон-йоду. При цьому первинною метою більшості з них була оцінка потенційного зв'язку між вірусним навантаженням у носово- та ротоглотці і комбінованим застосуванням ополіскувачів і назальних аплікацій. Зменшення вірусного навантаження в слині, кількісно визначене за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), було метою лише в трьох з описаних досліджень.

## Активність діючих речовин, що входять до складу ополіскувачів для ротової порожнини, проти SARS-CoV-2 *in vitro* і *in vivo*

### Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять повідон-йод

Повідон-йод складається з йоду і водорозчинного полімеру полівінілпіролідону. Антимікробна дія повідон-йоду реалізується за рахунок вивільнення йоду під час його дисоціації. Йод проникає в мікроорганізми, спричинює окислення нуклеїнових кислот, руйнування білків. Таким чином, повідон-йод пошкоджує вірус шляхом порушення кількох метаболічних шляхів і дезорганізації клітинної мембрани (Nagatake et al., 2002). Було продемонстровано, що повідон-йод, порівняно з іншими антисептиками, такими як хлоргексидин, має більшу противірусну активність проти як оболонкових, так і безоболонкових вірусів, що відображено в таблиці (Kawana et al., 1997).

Дослідження *in vitro* з оцінкою дози, що призводить до інфікування 50% клітин культури тканини (TCID<sub>50</sub>), показали, що повідон-йод має віруліцидну активність проти SARS-CoV-2. Ополіскувачі для горла та ротової порожнини, що містять повідон-йод у концентрації 1%, продемонстрували віруліцидну активність на рівні більш ніж 99,99%, що відповідає зниженню вірусного навантаження більш як на 4 log<sub>10</sub> після 30 с експозиції (Anderson et al., 2020). Ці результати відповідають даним Hassandarvish та співавт. (2020), які дійшли висновку, що 1% повідон-йод забезпечує зниження вірусних титрів більш як на 5 log<sub>10</sub> після 15, 30 і 60 с експозиції. Застосування 0,5% повідон-йоду протягом 15 с зменшує навантаження SARS-CoV-2 на 4 log<sub>10</sub>, тоді як застосування протягом 30 або 60 с – більш ніж на 5 log<sub>10</sub> (Hassandarvish et al., 2020). Відра та співавт. (2020) спостерігали інактивацію SARS-CoV-2 при застосуванні 0,5% повідон-йоду протягом 15 секунд. Різницю можна пояснити тим фактом, що титри вірусу розраховували за допомогою стандартного кінцевого розведення дози, що призводить до інфікування 50% клітин культури клітин (CCID<sub>50</sub>).

Крім того, попередні дослідження показали, що рутинне використання повідон-йоду для полоскання ротової порожнини не чинить шкідливого впливу на здоров'я (Shiraishi and Nakagawa, 2002). Алергія 1 типу на повідон-йод вважається рідкісною побічною реакцією (Lachapelle, 2014). Повідон-йод можна безпечно використовувати для ротової порожнини в концентраціях до 2,5% протягом 5 міс (Frank et al., 2020). Крім того, місцеве застосування повідон-йоду не порушує баланс мікробіоти порожнини рота (Tsuda et al., 2020). Утім використання цього засобу протипоказане пацієнтам з алергією на йод, захворюваннями

Таблиця. Противірусна активність діючих речовин, що входять до складу ополіскувачів для ротової порожнини

Діюча речовина	Противірусна активність			Активність проти SARS-CoV-2		
	<i>In silico</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In silico</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Хлоргексидин	○○○	●●● CMV Грип HBV HIV-1 HSV-1 Поліовірус HCoV-229E	●○○ HCV-1	○○○	○○○	●○○
ЦПХ	○○○	●●● HBV HSV-1 Віруси грипу А, В	●○○ Віруси грипу А, В Респіраторні віруси	○○○	○○○	○○○
Цитрокс	●○○ HSV-1	●●● EV A71 HBV Вірус грипу RSV Вірус Зіка	●○○ Вірус грипу А	●●●	○○○	○○○
Циклодекстрин	●○○ Вірус грипу А	●●● Вірус козячого парагрипу 3 типу EV-D68 HCV Вірус грипу А	●○○ Вірус грипу А	○○○	○○○	○○○
ЕО	○○○	●●● Вірус Коксакі HAdV HCMV HIV HSV-1-2 Вірус грипу А (H1N1) SARS-CoV VSV YF	○○○	●●●	○○○	○○○
Перекис водню	○○○	●●○ Коронавірус Віруси грипу А, В	○○○	○○○	●○○	●○○
Повідон-йод	○○○	●●● Вірус Коксакі, риновірус EBOV HAdV HIV ВПЛ BCP HSV-1 Вірус грипу Вірус грипу А (H1N1) Кіп MERS-CoV Вірус епідемічного паротиту MVA Поліовірус (1,3) Поліомавірус Вірус краснухи SARS-CoV	●●● HAdV Норовірус	○○○	●○○	○○○

**Примітки.** Електронний пошук проводився в базі даних PubMed. Була використана така кодифікація: 5 або більше статей у списку PubMed (●●●); від 3 до 5 статей у списку PubMed (●●○); 1 або 2 статті у списку PubMed (●○○); відсутні статті в PubMed (○○○). CMV – цитомегаловірус; EBOV – вірус Ебола; EV-D68 – ентеровірус D68; HAdV – аденовірус людини; HBV – вірус гепатиту В; HCoV – коронавірус людини; HCV – вірус гепатиту С; HIV – вірус імунодефіциту людини 1 типу; BCP – ротавірус людини; HSV-1 – вірус простого герпесу 1; MERS-CoV – коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому; MVA – модифікований вірус вісповакцини Анкара; RSV – респіраторно-синцитіальний вірус; SARS-CoV – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому.



щитоподібної залози, вагітним, а також тим, хто отримує лікування радіоактивним йодом (Gray et al., 2013).

У тимчасових рекомендаціях щодо мінімізації ризику передачі COVID-19 Американська стоматологічна асоціація рекомендує перед втручаннями використовувати для полоскання ротової порожнини 0,2% розчин повідон-йоду, щоб зменшити ризик передачі SARS-CoV-2 від пацієнта до стоматолога (American Dental Association, 2020). Використання повідон-йод-умісних ополіскувачів для рота також попередньо схвалили Австралійська стоматологічна асоціація та Центри з контролю та профілактики захворювань (Australian Dental Association, 2020; Centers for Disease Control and Prevention, 2020). За даними Challacombe та співавт. (2020), усім пацієнтам, які потребують стоматологічного лікування, слід вводити 0,5% розчин повідон-йоду в дозі 0,3 мл у кожному ніздрю, а 9 мл 0,5% розчину – використовувати для полоскання рота (упродовж 30 с розподіляти по всій ротовій порожнині та впродовж 30 с обережно полоскати горло).

Дія ополіскувачів для ротової порожнини, що містять повідон-йод, проти SARS-CoV-2 зумовлена чутливістю цього вірусу до окислення (Pattanshetty et al., 2020). В одному нещодавньому повідомленні, яке охоплювало дані 4 пацієнтів із COVID-19, використання 15 мл 1% розчину повідон-йоду для полоскання рота протягом хвилини достовірно зменшувало навантаження SARS-CoV-2, оцінюване за допомогою ПЛР слини зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (рЗТ-ПЛР) протягом 3 год (Martínez Lamas et al., 2020).

#### Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять хлоргексидин

Хлоргексидин – це катіонний бісбігуанід, який використовують у загальній медичній практиці як антисептик широкого спектра дії. Відомо, що хлоргексидин чинить протівірусну дію та ефективний проти вірусів із ліпідною оболонкою, але не проти вірусів без оболонки (Bernstein et al., 1990). Дані нещодавнього огляду дали підстави припустити можливість його використання для зниження ризику поширення SARS-CoV-2 через аерозолі, хоча ефективність хлоргексидину проти цього вірусу залишається суперечливою (Netter et al., 2020). Водночас Рекомендації щодо діагностики й лікування нової коронавірусної пневмонії (5-те видання) Національної комісії охорони здоров'я Республіки Китай стверджують, що хлоргексидин-умісні ополіскувачі для ротової порожнини можуть бути неефективними проти SARS-CoV-2 (Peng et al., 2020).

Хоча ополіскувачі для ротової порожнини, що містять хлоргексидин, використовують часто, лише одне дослідження вивчало його вплив на SARS-CoV-2. Юн та співавт. (2020) оцінили вірусне навантаження в слині 2 пацієнтів із COVID-19 із 1-го по 9-й день госпіталізації за допомогою рЗТ-ПЛР. Крім того, на 3-й і 6-й дні пацієнти застосовували хлоргексидин-умісні ополіскувачі для ротової порожнини (0,12%, 15 мл) протягом 30 секунд. Навантаження SARS-CoV-2 у слині оцінювали перед полосканням горла та через 1, 2 і 4 год після нього. Протягом 2 год після полоскання горла спостерігали тимчасове зниження вірусного навантаження, але потім воно знову зростало. Основними обмеженнями цього дослідження стали невелика кількість досліджуваних і відсутність контролю (полоскання горла фізіологічним розчином). Таким чином, отримані дані мають бути підтверджені або спростовані в ході інших клінічних випробувань.

#### Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – це добре відомий протимікробний засіб, який продемонстрував ефективність проти кількох вірусів людини, серед яких коронавірус і віруси грипу виявилися найчутливішими (Kumar et al., 2020). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> впливає на ліпідну оболонку цих вірусів і, зокрема, SARS-CoV-2 (O'Donnell

et al., 2020). Він призводить до вивільнення вільних радикалів кисню та руйнує ліпідну мембрану (Peng et al., 2020). Перевага H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> полягає в тому, що він безпечний для слизових оболонок, незалежно від того, чи використовується як засіб для полоскання ротової порожнини, чи як назальний спрей, навіть у разі використання в концентрації 3% протягом 6 міс (Caruso et al., 2020).

Caruso та співавт. рекомендують використовувати H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> для промивання ротової порожнини і носа офф-лейбл (за показаннями, які не затверджені в інструкції для медичного застосування) у концентраціях 3% і 1,5% відповідно (Caruso et al., 2020). Автори радять усім амбулаторним пацієнтам полоскати ротову порожнину тричі на добу і промивати ніс двічі на добу за підозри на COVID-19 та в разі підтвердження діагнозу з моменту появи перших симптомів і протягом усього періоду захворювання або госпіталізованим пацієнтам, які не потребують інтенсивної терапії. Попри те що використання ополіскувачів для рота, що містять H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, перед стоматологічними процедурами рекомендовано декількома асоціаціями, такими як Американська стоматологічна асоціація (2020), було опубліковано лише 1 дослідження щодо його ефективності *in vitro*, а на сьогодні немає доказів його протівірусної активності *in vivo* (Ortega et al., 2020).

У своєму дослідженні *in vitro* Brida та співавт. (2020) використали метод CCID<sub>50</sub> для оцінки інактивації SARS-CoV-2 за допомогою ополіскувача для ротової порожнини, що містить H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, і порівняли його з повідон-йод-умісним ополіскувачем для ротової порожнини (Bidra et al., 2020). Щоб концентрації відповідали клінічно рекомендованим, оцінювали 0,5%, 1,25% або 1,5% концентрації повідон-йоду і 3% або 1,5% концентрації H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. У результаті було встановлено, що повідон-йод повністю інактивував SARS-CoV-2 після 15 і 30 с контакту, тоді як використання H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> супроводжувалося мінімальною інактивацією вірусу.

У проспективному клінічному пілотному дослідженні *in vivo* Gottsauner та співавт. (2020) використовували ЗТ-ПЛР для аналізу ефективності полоскання ротової порожнини й горла 20 мл 1% перекису водню протягом 30 секунд. Жодна контрольна група (наприклад, плацебо-ополіскувач рота без перекису водню) не була включена в дослідження. У жодного з 10 пацієнтів із COVID-19, включених у дослідження, не було зареєстровано достовірного зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 після використання H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### Діючі речовини, що входять до складу ополіскувачів для ротової порожнини, активні проти SARS-CoV-2 у симулятивних дослідженнях Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять цитрокс

До складу цитроксу, який отримують із citrusових, входять розчинні біофлавоноїди і гідроксильовані фенольні структури, що виробляються рослинами. У низці досліджень біофлавоноїди продемонстрували здатність діяти проти бактерій, грибків і вірусів (Hooper et al., 2011; Lalani et al., 2020; Reis et al., 2020; Zou et al., 2020).

Хоча на сьогодні відсутні дослідження щодо анти-SARS-CoV-2-активності цитроксу *in vitro* або *in vivo*, симулятивні дослідження, засновані на комп'ютерному віртуальному скринінгу, вказують на потенційну протівірусну дію цього засобу проти збудника COVID-19. З цією метою Hu та співавт. (2020) зосередилися на пошуку інгібіторів основної протеази SARS-CoV-2 і toll-подібних рецепторів (TLR). Цитрусовий флавоноїд рутин виявився найкращим кандидатом серед традиційних протівірусних лікарських рослин. Він може зв'язувати субстрат-зв'язувальний домен основної протеази SARS-CoV-2 і взаємодіяти з TLR, зокрема TLR2, TLR6 і TLR7, які впливають на організацію і функціонування вірусного білка, а також запальну відповідь хазяїна (Hu et al., 2020).

Згідно з докінг-аналізом, гесперидин, біофлавоноїд, що міститься в шкірці цитрусових, може зв'язуватися з 3 білковими рецепторами SARS-CoV-2, відповідальними за інфікування клітин і реплікацію вірусу: протеазним доменом SARS-CoV-2, рецептор-зв'язувальним доменом (РЗД) спайк-глікопротеїну і РЗД ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2) у протеазному домені (Meneguzzo et al., 2020). Виходячи з прогнозованих результатів, імовірно завдяки здатності зв'язуватися з цими 3 основними мішенями, гесперидин боротиметься з вірусною інфекцією шляхом інгібування зв'язування вірусу з АПФ-2 або реплікації вірусу в клітинах. Wu та співавт. встановили, що гесперидин може взаємодіяти з РЗД, що порушує взаємодію АПФ-2 з РЗД і запобігає проникненню SARS-CoV-2 у клітину (Wu et al., 2020). Подальше вивчення виявило інгібітори 3-хімотрипсиноподібної протеази SARS-CoV-2, білка, життєво важливого для реплікації вірусу. Гесперидин (схвалений препарат) і флавоноїдний глікозид діосмін (попередньо схвалений препарат) з'єднуються із сайтом зв'язування субстрату та блокують його (Chen et al., 2020).

Моделювання з використанням інших флавоноїдів, таких як нарингін, кафланон, еквівір, гесперетин, мірицетин і лайнбекер, виявило потенційно високу спорідненість до сайтів гелікази, спайк-білка та протеази рецепторів АПФ-2. Ця взаємодія може спровокувати конформаційні зміни та інгібувати проникнення SARS-CoV-2 (Meneguzzo et al., 2020; Ngwa et al., 2020). Крім того, нарингін і кафланон здатні стримувати надмірну прозапальну реакцію імунної системи (Meneguzzo et al., 2020; Ngwa et al., 2020).

#### Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять ЕО

Ефірні олії – це леткі пахучі продукти, які отримують зі стебел, листя, квітів, кори, плодів і коренів рослин. Компоненти ЕО синтезуються через шляхи мевалонкової кислоти, малонкової кислоти та метил-d-еритритол-4-фосфату в цитоплазмі і пластидах клітин рослин. Навіть якщо ЕО здебільшого складаються з 2 або 3 компонентів, які становлять від 20 до 70% їхнього складу, вони є набагато складнішими структурами. Основними складовими ЕО є терпени, терпеноїди та фенілпропаноїди, але вони містять і інші сполуки, такі як оксиди, жирні кислоти та похідні сірки (Wińska et al., 2019). Кілька ЕО продемонстрували антибактеріальні, протівірусні, протигрибкові, антиоксидантні і протизапальні властивості (Wińska et al., 2019).

ЕО діють до адсорбції вірусу до клітинних моношарів (тобто до проникнення вірусу в клітину). При цьому ЕО взаємодіють із фосфоліпідним подвійним шаром коронавірусів, що призводить до дезорганізації вірусної оболонки (Wińska et al., 2019).

Кілька симулятивних досліджень свідчать на користь потенційної протівірусної дії ЕО проти збудника COVID-19. Теретично, у ролі інгібіторів різних сайтів зв'язування SARS-CoV-2 можуть виступати (E, E)- $\alpha$ -фарнезен, (E, E)-фарнезол, (E)-неролідол,  $\alpha$ -бульнесен, еремантин, (E)-циннамілацетат та інші сполуки, що входять до складу ЕО (Silva et al., 2020; Elfiky and Ibrahim, 2020; Kulkarni et al., 2020). Проте, як і у випадку з цитроксом, перш ніж використовувати ЕО для профілактики та лікування COVID-19, необхідні подальші експериментальні і клінічні дослідження.

#### Діючі речовини, що входять до складу ополіскувачів для ротової порожнини, потенційно активні проти SARS-CoV-2 Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять ЦПХ

ЦПХ, або N-гексадецилпіридинію хлорид, – це катіонна четвертинна амонієва сполука, розчинна у воді та водних розчинах, яка не спричиняє окислення або корозію та має високу катіонну активність при

нейтральному рН (Netter et al., 2020). ЦПХ характеризується широким антимікробним спектром зі швидкою бактерицидною дією проти грампозитивних патогенів і фунгіцидною дією проти дріжджів. Крім того, виявлена протівірусна активність ЦПХ проти кількох респіраторних вірусів (Baker et al., 2020).

Протівірусна активність ЦПХ пояснюється його лізосомотропною дією та руйнуванням капсиду (Baker et al., 2020). Він часто входить до складу ополіскувачів для ротової порожнини і пропонується як потенційний агент для боротьби із SARS-CoV-2 (Baker et al., 2020). Shen та співавт. оцінювали ефективність ЦПХ та ще 55 сполук (2019), які виявляють протівірусну дію проти генно-інженерного CoV-OC43 людини (HCoV-OC43). ЦПХ продемонстрував протівірусну активність проти MERS-CoV і HCoV-NL63 зі значенням напівмаксимальної ефективної концентрації EC<sub>50</sub> <5 мкМ, що є статистично значущим. ЦПХ посів 9-те місце за значущістю серед досліджених сполук, однак його активність проти SARS-CoV-2 ще необхідно з'ясувати (Shen et al., 2019).

#### Ополіскувачі для ротової порожнини, що містять циклодекстрини

Циклодекстрини (ЦД) являють собою циклічні молекули, що складаються з  $\alpha$ (1-4)-зв'язаних глюкопіранозидних одиниць (Braga, 2019). Однак лише деякі з них схвалені для використання в людей, у тому числі 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\gamma$ -CD, довільно метильований  $\beta$ -CD або сульфобутилової ефір  $\beta$ -CD.

Згідно з результатами симулятивних досліджень, ці сполуки активні проти оболонкових і безоболонкових вірусів (Braga, 2019). ЦД можуть діяти проти SARS-CoV-2 шляхом впливу на його ліпідний подвійний шар або метаболізм (Abu-Farha et al., 2020). Зважаючи на механізм дії ЦД на інші віруси, очікується позитивна віруліцидна дія. Оскільки ЦД здатні зв'язуватися з холестериним і секвеструвати його, а SARS-CoV-2 містить цю біомолекулу в ліпідних шарах своєї мембрани, ЦД можуть запобігати проникненню SARS-CoV-2 в клітини хазяїна, знижуючи інфекційність вірусних часточок (Braga, 2019).

#### Висновки

Проведений аналіз продемонстрував наукові докази щодо ефективності застосування ополіскувачів для ротової порожнини, зокрема зі вмістом повідон-йоду, для контролю вірусного навантаження SARS-CoV-2 у ротовій порожнині. Завдяки зниженню такого навантаження ці ополіскувачі мінімізують ризик передачі інфекції як із краплинами слини, так і з аерозолями (Netter et al., 2020; Kumar et al., 2020).

Наразі тривають масштабні клінічні дослідження, спрямовані на підтвердження цих властивостей повідон-йоду, зокрема відкрите рандомізоване клінічне дослідження Hasan та співавт. із вивчення віруліцидної активності повідон-йоду в різних концентраціях проти SARS-CoV-2, в якому взяла участь 189 пацієнтів із підтвердженим COVID-19 (Hasan et al., 2020.) У найближчому майбутньому результати цього та інших запланованих клінічних досліджень із високою ймовірністю сприятимуть кращому розумінню активності описаних фармацевтичних інгредієнтів проти SARS-CoV-2. Передусім, це дасть можливість використовувати ополіскувачі для ротової порожнини, що містять повідон-йод, не лише офф-лейбл, а по-друге, обґрунтує внесення такого показання до офіційної інструкції для медичного застосування.

Список літератури – у редакції.

За матеріалами Carrrouel F. et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. Journal of Dental Research, 2021, Vol. 100(2), p.124-132. DOI: 10.1177/0022034520967933

Підготувала Ганна Кирпач



## З М І С Т

### ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Пам'яті Бориса Михайловича Пухлика ..... 3

Українські медики використовують цифрові технології  
для лікування пацієнтів із туберкульозом ..... 22

### ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Персоніфікований підхід до лікування гострих бронхітів у дітей:  
міфи чи практика, що заснована на доказах?

Патологія бронхолегеневої системи в дітей, зокрема гострі бронхіти, є однією з 5 найпоширеніших причин звертання пацієнтів по амбулаторну допомогу. Незважаючи на чинні прості й чіткі рекомендації щодо лікування бронхітів, реальна клінічна практика показує різноманітні, часто необґрунтовані, підходи з поліпрагмацією до ведення таких пацієнтів.

Т.Г. Березна ..... 15-17

Перехрест бронхіальної астми та ХОЗЛ: тактика ведення хворих  
відповідно до нових світових тенденцій

Бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень – це два найпоширеніших хронічних захворювання дихальних шляхів, основним проявом яких є розвиток бронхообструкції. Наукові дослідження останніх років довели, що в певній категорії хворих спостерігаються ознаки поєднаної патології. Які особливості діагностики та подальшого ведення таких пацієнтів?

К.Ю. Гашинова ..... 14

### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Противірусна активність різних ополіскувачів  
для ротової порожнини проти SARS-CoV-2: фокус на повідон-йод

Коли людина кашляє, чхає, дихає або розмовляє, вона виділяє краплини слини, що містять мікроорганізми. Є дані на користь того, що насичені вірусом аерозолі (розмір часточок <60 мкм) можуть сприяти поширенню SARS-CoV-2 і зараженню ним на відстані до 7-8 м. Таким чином, використання противірусних ополіскувачів для порожнини рота є перспективним напрямом у боротьбі з пандемією COVID-19.

COVID-19. .... 4-5

### АЛЕРГОЛОГІЯ

Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / ARAACI  
щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів  
із кропив'янкою

В огляді наведено визначення і класифікацію кропив'янки (КР) для полегшення інтерпретації даних із різних центрів і регіонів світу щодо основних причин, провокувальних факторів, супутніх захворювань, тягаря для пацієнтів і суспільства, а також відповіді на лікування різних підтипів КР. У керівництві враховано глобальну різноманітність пацієнтів, лікарів, медичних систем і доступу до діагностики й лікування пацієнтів із КР.

Torsten Zuberbier, Amir Hamzah Abdul Latiff, Mohamed Abuzakouk та ін. .... 7-13

Проблема хронічної кропив'янки  
Частина I: епідеміологія, імунопатогенез, супутні захворювання,  
якість життя та підходи до лікування

Хронічна спонтанна (ідіопатична) кропив'янка (ХСК) частіше спостерігається в жінок і є значним тягарем, який ускладнює життя пацієнта, перешкоджає повсякденній рутинній діяльності, часто пов'язане із супутніми психічними розладами (депресією, тривогою). Хоча патогенез ХСК досі не повністю вивчений, за останні роки було здійснено важливі досягнення щодо патофізіології захворювання.

М. Санчез-Боргеца, І.Х. Ансотегіб, І. Баярдініс та ін. .... 18-21

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

#### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37631

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 364-40-11

Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-17

Відділ передплати та розповсюдження ..... (044) 364-40-28

Підписано до друку: липень 2022

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.

Замовлення № 0192

Загальний наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Torsten Zuberbier, Amir Hamzah Abdul Latiff, Mohamed Abuzakouk та ін.

# Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

Цей перегляд і оновлення міжнародних настанов щодо ведення пацієнтів із кропив'янкою (КР) ґрунтуються на доказах і консенсусі експертів і розроблені згідно з Кокранівськими методами, а також робочою групою GRADE (Система класифікації, оцінки, розробки і експертизи рекомендацій). Для обговорення й узгодження рекомендацій використовувалася структурований процес досягнення консенсусу. Конференція відбулася в гібридному форматі 3 грудня 2020 р. у Берліні (Німеччина).

Керівництво є спільною ініціативою дерматологічної секції Європейської академії алергології та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), Глобальної європейської спілки алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA<sup>2</sup>LEN) та її Центрів передового досвіду з лікування кропив'янки та ангіоневротичного набряку (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence – UCAREs and ACAREs), Європейського дерматологічного форуму (The European Dermatology Forum – EDF) і Азіатсько-Тихоокеанської асоціації алергічної астми та клінічної імунології (The Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology – ARAACI). Перелічені організації надали фінансування для розробки керівництва, що є оновленням і переглядом рекомендацій EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EDF / WAO щодо визначення, класифікації, діагностики й лікування КР, опублікованих у 2018 р. Нинішній перегляд і оновлення рекомендацій були здійснені 64 експертами з КР з 31 країни, яких було призначено делегатами 50 національних і/або міжнародних медичних або наукових товариств, що брали участь у заході.

У цьому огляді рекомендацій наведено визначення і класифікацію КР для полегшення інтерпретації даних із різних центрів і регіонів світу щодо основних причин, провокувальних факторів, супутніх захворювань, тягаря для пацієнтів і суспільства, а також відповіді на лікування різних підтипів КР. Крім того, описано основні діагностичні й терапевтичні підходи до ведення пацієнтів, які страждають на найпоширеніші підтипи КР. У керівництві враховано глобальну різноманітність пацієнтів, лікарів, медичних систем і доступу до діагностики й лікування пацієнтів із КР.

Критерії рівня/сили рекомендацій/консенсусу, що їх було використано в даному документі, наведено в таблицях 1 і 2.

## Визначення КР

КР – це стан, що характеризується появою пухирів (уртикарного висипу) і/або ангіоневротичного набряку (АНН).

Диференційну діагностику необхідно проводити з клінічними станами, при яких поява уртикарного висипу і/або АНН є симптомом іншого захворювання, зокрема анафілаксії, автозапальних захворювань, уртикарного васкуліту або брадікінін-опосередкованого АНН (у тому числі спадкового АНН).

А. Пухирі у хворих на КР мають три характерні ознаки:

1. Чітко обмежений поверхневий набряк різного розміру і форми, практично завжди оточений рефлекторною еритемою.
2. Свербіж, іноді – відчуття печіння.
3. Швидкоплинний характер: шкіра набуває свого попереднього вигляду, як правило, через 30 хв – 24 год.

Б. АНН характеризується такими ознаками:

1. Раптовий виражений еритематозний чи тілесного кольору набряк глибоких шарів дерми, підшкірної клітковини чи слизових оболонок.
2. Відчуття поколювання, розпирання і болочості замість свербежу.
3. Розрешення відбувається повільніше, ніж у разі розвитку уртикарного висипу, – до 72 год.

## Класифікація КР відповідно до її тривалості і провокувальних факторів

Різні типи і підтипи КР мають широкий спектр клінічних проявів. Крім того, в одного пацієнта можуть співіснувати два або більше різних підтипів.

Залежно від тривалості КР класифікують на гостру (ГКР) або хронічну (ХКР), а залежно від ролі певних тригерів – на індуковану (ІКР) або спонтанну (СКР).

ГКР визначається як поява пухирів і/або АНН у період ≤6 тиж; ХКР – як поява уртикарного висипу і/або АНН упродовж більш ніж 6 тиж (табл. 3).

ХКР може супроводжуватися щоденними або майже щоденними ознаками і симптомами або мати інтермітувальний/рецидивний перебіг. Хронічна СКР (ХСКР) може рецидивувати через місяці і навіть роки повної ремісії.

ІКР характеризується певними підтипспецифічними тригерами розвитку пухирів і/або АНН. Такі тригери є визначеними, оскільки пухирі і/або АНН можуть як розвиватися, так і не розвиватися, залежно від наявності чи відсутності тригера відповідно. Тригери є специфічними, оскільки кожен підтип ІКР має свій відповідний провокувальний фактор, наприклад холод при холодовій КР (холод не має значення при інших формах ІКР). Існують рідкісні підтипи ІКР, при яких для індукції розвитку пухирів і/або АНН необхідна одночасна наявність двох або більше специфічних тригерів, наприклад у випадку холінергічної КР, індукованої холодом [12].

Як класифікувати КР	
Залежно від тривалості КР рекомендується класифікувати на ГКР (≤6 тиж) або ХКР (>6 тиж)	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Рекомендується класифікувати КР на СКР (без залучення певного провокувального фактора) або ІКР (із залученням певного специфічного фактора)	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

Таблиця 1. Стандартизовані формулювання і позначення для характеристики рекомендацій			
Сила рекомендації	Формулювання	Умовні позначення	Значення
Сильна рекомендація для використання цього методу лікування	«Рекомендується...»	↑↑	Вважається, що всі або майже всі інформовані спеціалісти зробили б вибір на користь використання такої рекомендації. Натомість, лікарям не доведеться витрачати багато часу на прийняття спільних рішень із пацієнтом, і замість цього вони можуть присвятити цей час подоланню бар'єрів для виконання і дотримання режиму лікування. У більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як стратегія лікування
Слабка рекомендація для використання цього методу лікування	«Пропонується...»	↑	Вважається, що більшість інформованих клініцистів зробили б вибір на користь використання цієї рекомендації, але значна кількість – ні. Клініцистам та іншим медичним працівникам доведеться приділяти більше часу процесу спільного прийняття рішень. Директивним органам доведеться залучати багато зацікавлених сторін, і розробка стратегії лікування потребуватиме ретельного обговорення
Відсутність рекомендації щодо застосування цього методу лікування	«Неможливо дати рекомендацію щодо...»	0	Наразі рекомендації щодо користі чи шкоди використання такого втручання внаслідок певних обставин не можуть бути сформульовані (наприклад, незрозуміле співвідношення користь/ризик, відсутні доступні дані)
Слабка рекомендація проти використання методу лікування	«Пропонується не використовувати...»	↓	Вважаємо, що більшість лікарів зробить вибір проти використання цього методу, але значна кількість – ні
Сильна рекомендація проти використання методу лікування	«Ми не рекомендуємо...»	↓↓	Вважаємо, що всі або майже всі обізнані клініцисти не використовуватимуть цей метод лікування. Рекомендація може бути прийнята як стратегія в більшості клінічних ситуацій

У деяких пацієнтів зі СКР може спостерігатись тригер-індукована поява пухирів і/або АНН. Ці тригери не є визначеними, оскільки не завжди спричинюють ознаки і симптоми, а також тому, що пухирі і/або АНН можуть виникати і без обов'язкової наявності тригера, тобто спонтанно. У деяких пацієнтів може спостерігатись більш ніж один підтип КР, який також може незалежним чином реагувати на лікування.

У таблиці 3 наведено класифікацію ХКР для клінічного використання. Ця класифікація залишилася з попередньої версії Керівництва на основі сильного консенсусу (≥90%).

Деякі захворювання і синдроми, які можуть супроводжуватися появою пухирів і/або АНН, не вважаються різновидами КР через їхні суттєво інші патофізіологічні механізми розвитку і/або клінічні прояви (панель 1).

## Панель 1

### Диференційна діагностика КР

- Макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна КР) і млявий (індолентний) системний мастоцитоз з ураженням шкіри.
- Синдром активації мастоцитів (MCAS).
- Уртикарний васкуліт.
- Брадікінін-опосередкований АНН (наприклад, спадковий АНН).
- Анафілаксія, індукована фізичним навантаженням.
- Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС; уртикарні висипання, рецидивна лихоманка, артралгія або артрит, запалення очей, втома і головні болі), такі як сімейний холодовий автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла–Велса (КР – глухота – амілоїдоз), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID).
- Синдром Шнітцлера (рецидивний уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, кістковий і м'язовий біль, артралгія або артрити і лімфаденопатія).
- Синдром Глейха (епізодичний АНН з еозинофілією).
- Синдром Уельса (гранулематозний дерматит з еозинофілією / еозинофільним целюлітом).
- Бульозний пемфігоїд (пребульозна стадія).
- Хвороба Стілла у дорослих.

**Примітка:** ці захворювання і синдроми пов'язані з КР, оскільки можуть проявлятися виникненням пухирів і/або АНН і/або через історичні причини.

## Патофізіологічні аспекти розвитку КР

Ключову роль у розвитку КР відіграють мастоцити [3]. Гістамін і інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів і цитокіни, які вивільняються активованими мастоцитами шкіри, призводять до активації сенсорних нервів, розширення судин і екстравазації плазми, а також залучення клітин запалення і виникнення уртикарного ураження. Сигнали активації мастоцитів при КР є гетерогенними і різноманітними, серед них цитокіни, керовані Т-клітинами, й автоантитіла.

Гістологічно пухирі при КР характеризуються набряком поверхневого і середнього шарів дерми, з розширенням і збільшеною проникністю посткапілярних венул, а також лімфатичних судин поверхневого шару дерми. При АНН

Таблиця 2. Визначення сили консенсусу	
Сила	Характеристика
Сильний консенсус	Згода ≥90% учасників
Консенсус	Згода 70-89% учасників
Згода більшості	Згода 51-69% учасників

Таблиця 3. Рекомендована класифікація ХКР	
Підтипи ХКР	
ХСКР	ХІКР
Спонтанне виникнення пухирів і/або АНН протягом >6 тиж, зумовлене відомими <sup>a</sup> чи невідомими чинниками	Симптоматичний дермографізм <sup>b</sup> Холодова КР <sup>c</sup> КР сповільненого типу від тиску <sup>d</sup> Сонячна КР <sup>e</sup> Теплова КР <sup>f</sup> Вібраційний АНН <sup>g</sup> Холінергічна КР Контактна КР Аквагенна КР

**Примітки.** Причина ХСКР може бути відомою: автоімунна КР I типу з утворенням автоантитіл IgE до автоантигенів (ХСКР<sup>II</sup>) або автоімунна ХСКР II типу з автоантитілами, які активують мастоцити (ХСКР<sup>III</sup>), однак часто причини залишаються невідомими. Таблиця заснована на консенсусі експертів. На консенсусній конференції учасниками було досягнуто ≥90% згоди.  
<sup>a</sup> Наприклад, автоімунітет I типу (автоалергія) та автоімунітет IIb типу з наявністю автоантитіл, що активують мастоцити; <sup>b</sup> Також має назву «КР фактиція» або «дермографічна КР»; <sup>c</sup> Також називається «холодова контактна КР»; <sup>d</sup> Також називається «компресійна КР»; <sup>e</sup> Також називається «теплова контактна КР»; <sup>f</sup> Також називається «вібраційний АНН/КР».

Продовження на стор. 8.



# Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

## Продовження. Початок на стор. 7.

схожі зміни відбуваються насамперед у нижніх шарах дерми і підшкірній клітковині.

На шкірі, ураженій уртикарним висипом, виявляють змішаний запальний периваскулярний інфільтрат різної інтенсивності, що складається з Т-клітин, еозинофілів, базофілів і інших клітин. Некроз стінки судин, що є характерною ознакою уртикарного васкуліту, при КР не виникає [4-8]. У неурраженій шкірі пацієнтів із ХСКР виявляють підвищену регуляцію молекул адгезії, інфільтрацію еозинофілами, зміну експресії цитокінів [9], іноді – збільшення кількості мастоцитів від легкого до помірного ступеня [3].

Ці дані підкреслюють складну природу патогенезу КР, що має багато особливостей окрім вивільнення гістаміну з мастоцитів шкіри [10-12]. Деякі з вищеписаних ознак КР також можуть спостерігатися при широкому спектрі різних запальних станів і, таким чином, не є специфічними і можуть не мати діагностичного значення. Бажано здійснювати пошук більш специфічних гістологічних біомаркерів для різних підтипів КР і для відокремлення КР від інших станів [13].

## Тягар КР

Тягар ХСКР для пацієнтів, їхніх родичів і друзів, системи охорони здоров'я і суспільства загалом є значним [14]. Наявні дані вказують на те, що КР помітно впливає як на працездатність, так і на суб'єктивне самопочуття пацієнтів [15-17]. У дослідженні O'Donnell та співавт. було виявлено, що показники стану здоров'я в пацієнтів із ХСКР є зрівняними з показниками пацієнтів, що страждають на шемічну хворобу

серця (ІХС) [18]. Крім того, як стан здоров'я, так і суб'єктивна задоволеність у пацієнтів із ХСКР були нижчими, ніж у здорових людей і в пацієнтів із респіраторною алергією [19]. ХСКР також пов'язана зі значними витратами як для пацієнтів, так і для суспільства [20-22].

## Діагностика КР

Першим етапом діагностичної програми пацієнтів із КР є детальний збір анамнезу. Другим етапом, не менш важливим, є проведення фізикального огляду хворого. Оскільки пухири і АНН при КР мають тимчасовий характер і можуть не виявлятися під час фізикального обстеження, важливо уточнити в пацієнта наявність документації про ознаки й симптоми, які спостерігалися раніше (у тому числі фото уртикарних висипань і/або АНН). Третій етап діагностики, який проводиться в пацієнтів із ХСКР, – базове діагностичне обстеження з обмеженим набором тестів (див. таблицю 4; рекомендовані рутинні діагностичні обстеження). У подальшому корисними можуть бути індивідуально підібрані діагностичні обстеження, що базуються на результатах перших трьох кроків, вибір яких залежить від типу і підтипу КР (табл. 5; розширена діагностична програма). Мета проведення всіх діагностичних обстежень має бути зрозумілою як лікарю, так і пацієнту.

## Діагностичний менеджмент пацієнтів із ГКР

Оскільки симптоми ГКР мають самообмежувальний характер, потреби в проведенні діагностичних досліджень, окрім збору анамнезу щодо можливих тригерних факторів, зазвичай не виникає. Виняток становить підозра на розвиток ГКР, пов'язаної з харчовою алергією, що розвивається за механізмом

гіперчутливості негайного типу в сенсibilізованих пацієнтів або осіб із підвищеною чутливістю до лікарських засобів, особливо до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У вказаних випадках може бути корисним дослідження на наявність алергії і навчання пацієнта, що дасть змогу уникнути повторного впливу відповідних тригерних факторів.

Чи потрібно проводити рутинні клінічні обстеження при ГКР?	
Не рекомендується проведення будь-яких рутинних клінічних обстежень серед пацієнтів із ГКР	Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

## Алгоритм діагностики ХСКР

Обстеження пацієнтів із ХСКР передбачає 7 головних цілей (табл. 5) [34]:

1. Підтвердження діагнозу і виключення диференційних діагнозів.
2. Виявлення основних причин захворювання.
3. Виявлення відповідних умов, які можуть впливати на активність захворювання.
4. Виявлення супутніх захворювань.
5. Виявлення наслідків ХСКР.
6. Оцінку предикторів тяжкості перебігу захворювання і відповіді на лікування.
7. Моніторинг активності захворювання, його впливу на якість життя і контролю хвороби.

В усіх пацієнтів із ХСКР діагностична програма передбачає:

- ретельний збір анамнезу;
- фізикальне обстеження (у тому числі огляд фотографій уртикарних висипань і/або АНН);
- проведення основних лабораторних аналізів і оцінки активності, впливу і контролю захворювання.

До основних лабораторних обстежень належать ЗАК + ф., СРБ і/або ШОЕ у всіх пацієнтів, а також IgE загальний і ІG-анти-ТПО у хворих, які перебувають під наглядом спеціаліста. На основі результатів, отриманих за допомогою перелічених заходів, подальші дослідження можуть бути проведені за наявності показань.

Які рутинні обстеження слід здійснювати у пацієнтів із ХСКР?	
Рекомендується проводити обмежену кількість досліджень. До базових лабораторних обстежень належать: ЗАК + ф., СРБ і/або ШОЕ, а в спеціалізованій медичній практиці – загальний IgE, IgG анти-ТПО та інші біомаркери, якщо це необхідно. Подальші діагностичні заходи рекомендуються здійснювати на основі анамнезу і результатів огляду, особливо в пацієнтів із тривалим і/або неконтрольованим захворюванням	Консенсус (згода >75% учасників). Консенсус експертів
Чи потрібно проводити рутинні діагностичні заходи у пацієнтів із ХІКР?	
З метою діагностики ХІКР рекомендується використовувати провокаційні проби. Рекомендується використовувати визначення порогового рівня провокації та УСТ для оцінки активності захворювання і контролю стану пацієнтів із ХІКР відповідно	Сильний консенсус (згода >90% учасників). Консенсус експертів

## Підтвердження діагнозу ХСКР і виключення диференційних діагнозів

Поява уртикарного висипу або АНН також може бути ознакою захворювань, відмінних від ХСКР (рис. 1). У пацієнтів, які скаржаться виключно на уртикарний висип (і в яких немає АНН), необхідно виключити перш за все уртикарний васкуліт і автозапальні захворювання, такі як синдром Шнітцлера або КАПС. На противагу цьому, за наявності виключно рецидивного АНН (і відсутності уртикарних висипань) диференційну діагностику слід проводити з брадикінін-опосередкованим АНН, зокрема АНН, індукованим інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), або спадковим АНН (рис 1).

Диференційна діагностика в пацієнтів із ХСКР проводиться за допомогою детального збору анамнестичних даних (див. рисунок 1) і підтверджується результатами базових лабораторних обстежень, наприклад СРБ і/або ШОЕ, ЗАК + ф.

Подальший алгоритм діагностики необхідно здійснювати лише відповідно до анамнестичних даних, даних фізикального огляду й основних лабораторних обстежень.

Таблиця 4. Рекомендовані діагностичні обстеження при найпоширеніших підтипах КР

Тип	Підтип	Рутинні (рекомендовані) обстеження	Розширена діагностична програма <sup>a</sup> (на основі анамнезу) проводиться з метою виявлення основних причин або тригерних факторів і для виключення можливого диференційного діагнозу за показаннями
СКР	ГСКР	Не проводяться	Не проводиться <sup>b</sup>
	ХСКР	Розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули (ЗАК + ф.). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і/або рівень С-реактивного білка (СРБ) сироватки крові. Рівень IgG-антитіл до тиреопероксидази (анти-ТПО) і загального IgE <sup>c</sup>	Уникнення підозрюваних провокувальних факторів (наприклад, медикаментів). Діагностичні обстеження (у довільному порядку): (I) виключення інфекційних захворювань (наприклад, <i>Helicobacter pylori</i> ); (II) виявлення функціональних автоантитіл (наприклад, тест активації базофілів); (III) виключення захворювань щитоподібної залози (оцінка рівня гормонів щитоподібної залози і наявності автоантитіл); (IV) дослідження для виключення алергії (шкірні проби і/або тест на уникнення потенційних алергенів, наприклад елімінаційна дієта); (V) виявлення супутньої ХІКР [45]; (VI) виключення тяжких системних захворювань (наприклад дослідження рівня триптази); (VII) та ін. (наприклад, біопсія ураженої шкіри)
ІКР	Холодова КР	Холодова проба і тест порогових рівнів <sup>c, d</sup>	ЗАК, ШОЕ, СРБ, криопротейни з метою виключення інших захворювань, особливо інфекційних [160]
	КР сповільненого типу від тиску	Проба із застосуванням тиску і тест порогових рівнів <sup>c, d</sup>	Не проводиться
	Теплова КР	Теплова проба і тест порогових рівнів <sup>c, d</sup>	Не проводиться
	Сонячна КР	Тест з УФ і видимим світлом різної довжини хвиль і тест порогових рівнів <sup>c</sup>	Виключити інші фотодерматози
	Симптоматичний дермографізм	Виявити дермографізм за допомогою механічного впливу (наприклад, нанесення штрихів шпателем) і тест порогових рівнів <sup>c, d</sup>	ЗАК + ф., ШОЕ або СРБ
	Вібраційний АНН	Провокаційна проба із застосуванням вібрації (наприклад, за допомогою лабораторного обладнання – вортекс-міксер) <sup>d</sup>	Не проводиться
	Аквагенна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів <sup>d</sup>	Не проводиться
	Холінергічна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів <sup>d</sup>	Не проводиться
Контактна КР	Провокаційна проба і тест порогових рівнів <sup>d</sup>	Не проводиться	

Примітки. <sup>a</sup> Залежно від підозрюваної причини; <sup>b</sup> Якщо стан не підтверджується анамнезом захворювання, наприклад алергією; <sup>c</sup> Усі проби здійснюються із застосуванням різних рівнів потенційного тригера для визначення порогів; <sup>d</sup> Детальніше про провокаційні і порогові тести див. посилання 45; <sup>e</sup> Стосується пацієнтів, які перебувають у спеціалізованому лікувальному закладі.

Таблиця 5. Основні завдання діагностичного менеджменту пацієнтів із ХСКР [34]

Анамнез	Фізикальне обстеження <sup>a</sup>	Основні лабораторні обстеження <sup>b</sup>	Контрольний тест на КР (УСТ)
Підтвердження діагнозу	Виключення диференційних діагнозів		
Причина	Пошук ознак ХСКР <sup>patI</sup> , ХСКР <sup>patIIb</sup>		
Ко-фактори	Виявлення потенційних тригерів, обтяжувальних умов		
Супутні захворювання	Наприклад, перевірити наявність ХІКР, автоімунітету, стан психічного здоров'я		
Наслідки	Наприклад, виявити порушення сну, дистрес, оцінити сексуальне здоров'я, працездатність, соціальну активність		
Предиктори тяжкості захворювання	Оцінити потенційні фактори, що можуть впливати на тяжкість перебігу захворювання або неадекватну відповідь на лікування		
Моніторинг	Відстеження активності, вплив і контроль ХСКР		

Примітки. <sup>a</sup> У тому числі огляд фотографій уртикарних висипань і/або АНН; <sup>b</sup> ЗАК + ф., ШОЕ і/або рівень СРБ, IgE загальний, анти-ТПО, для пацієнтів, які перебувають під наглядом спеціаліста.



### Чи потрібно проводити диференційну діагностику в пацієнтів із ХСКР?

**Рекомендується** розглянути проведення диференційної діагностики в усіх пацієнтів з ознаками або симптомами ХКР згідно з алгоритмом поточних рекомендацій



Сильний консенсус (згода 100% учасників).  
Консенсус експертів

### Виявлення основних причин захворювання

Хоча патогенез ХСКР досі не повністю вивчений, відомо, що ознаки і симптоми захворювання зумовлені активацією мастоцитів шкіри з подальшим вивільненням медіаторів і їхньої дією.

На основі останніх даних відомо, що причинами розвитку ХСКР можуть бути: автоімунітет I типу [автоімунна КР I типу з утворенням автоантитіл IgE до автоантигенів (ХСКР<sup>aiT1</sup>)] і автоімунітет IIb типу (автоімунна ХСКР IIb типу з автоантитілами, які активують мастоцити (ХСКР<sup>aiT1b</sup>)). Механізми дегрануляції мастоцитів шкіри в разі ХСКР унаслідок невідомих причин поки що не вивчені.

Збір анамнезу і фізикальне обстеження можуть надати інформацію про основні причини виникнення захворювання. Результати основних лабораторних обстежень, проведених у пацієнтів із ХСКР, можуть допомогти диференціювати ХСКР<sup>aiT1</sup> від ХСКР<sup>aiT1b</sup>. Так, рівні СРБ частіше підвищуються у випадку ХСКР<sup>aiT1</sup>, натомість рівні еозинофілів і базофілів будуть нижчими в разі ХСКР<sup>aiT1b</sup>.

Крім того, допоміжним є визначення рівнів IgG-анти-ТРО і загального IgE і основних лабораторних обстежень у пацієнтів із ХСКР, які перебувають у спеціалізованому медичному закладі. Так, у хворих на ХСКР<sup>aiT1b</sup> частіше буде виявлятися низький або дуже низький рівень загального IgE і підвищений рівень IgG-анти-ТРО. Крім того, високе співвідношення рівнів IgG-анти-ТРО до загального IgE наразі є найкращим сурогатним маркером ХСКР<sup>aiT1b</sup>. Більш розширені обстеження, такі як тест на активацію базофілів у випадку ХСКР<sup>aiT1b</sup>, можуть забезпечити точніше встановлення діагнозу. Доцільність проведення останніх має бути заснована на даних анамнезу, фізикального огляду і результатів основних лабораторних обстежень.

До інших першопричин належать: активне захворювання щитоподібної залози, інфекції, запальні процеси, харчові продукти і лікарські засоби. Треба зазначити, що перелічені стани можуть бути як причиною, так і лише обтяжливим фактором (див. нижче).

Не рекомендується проводити інтенсивні і дорогі програми загального скринінгу причин КР. Важливим є те, що в різних частинах світу можуть бути значні відмінності в частоті основних причин, натомість регіональні відмінності є недостатньо дослідженими і вивченими.

### Виявлення відповідних умов, які можуть впливати на активність захворювання

Виявлення певних чинників, які можуть впливати на активність ХСКР, і факторів, які загострюють її перебіг (зокрема лікарські засоби, харчові продукти, стрес та інфекції), може допомогти клініцистам і пацієнтам оцінити, а іноді й вплинути на перебіг ХСКР.

Деякі медикаменти можуть спровокувати загострення ХСКР. Найчастіше це НПЗП (що спостерігається в 1 з 4 пацієнтів із ХСКР). Виняток становлять парацетамол і/або інгібітори ЦОГ-2, що вважають безпечнішими варіантами для застосування в пацієнтів із ХСКР. Відповідно, лікарі мають розпитувати пацієнтів щодо факту прийому ними НПЗП, у тому числі за потреби, і повідомити про те, що уникнення застосування деяких НПЗП може запобігти загостренню ХСКР. Провокаційні проби зазвичай неінформативні.

Харчові продукти також можуть стати причиною загострення ХСКР, саме тому лікарі мають обов'язково розпитувати пацієнтів про зв'язок між появою симптомів і споживанням певної їжі. Залежно від цього дієти з низьким умістом гістаміну та псевдоалергенів можна розглядати як додатковий індивідуальний діагностичний захід.

Діагностичної дієти потрібно дотримуватися лише протягом обмеженого часу (3-4 тиж) з метою уникнення розвитку побічних ефектів і ризиків порушення безпеки. Важливо, що діагностична дієта не має затримувати початок ефективного лікування [24].

Вважають, що стресові фактори можуть погіршувати перебіг ХСКР. Так, близько третини пацієнтів із ХСКР вважають стрес

фактором, що обтяжує перебіг їхнього захворювання. Лікарям потрібно розпитувати пацієнтів про вплив стресу на вираженість симптомів КР та інформувати їх про користь уникнення стресових ситуацій для запобігання загостренням.

### Виявлення коморбідних станів і наслідків для здоров'я у пацієнтів із ХСКР

Найпоширенішими супутніми захворюваннями у пацієнтів із ХСКР є ХІКР, автоімунні захворювання та алергія. Поширеними наслідками ХСКР вважають психічні розлади, зокрема депресію і тривогу, сексуальну дисфункцію, порушення сну. Результати збору анамнестичних даних пацієнта, фізикального огляду або основного обстеження, які можуть бути свідченням супутньої патології або наслідку ХСКР, мають спонукати до подальших пошуків причини, наприклад скринінгу конкретних захворювань за допомогою опитувальників, провокаційних проб, подальших лабораторних досліджень або направлення до спеціаліста.

### Оцінка предикторів тяжкого перебігу захворювання і відповіді на лікування

У пацієнтів із ХСКР тривалість і активність захворювання, а також відповідь на лікування пов'язані з певними клінічними характеристиками й лабораторними маркерами. Хоча жоден із показників не є точним предиктором тяжкого перебігу, вони можуть допомогти лікарям проінформувати своїх пацієнтів щодо тяжкості та очікуваної тривалості захворювання, а також того, чого треба очікувати від призначеного лікування. Так, наявність супутньої ХІКР, високої активності захворювання, підвищеного рівня СРБ і/або АНН вказують на ймовірність тривалого перебігу ХСКР та поганої відповіді на терапію антигістамінними препаратами (АГП) [14, 25, 26].

### Оцінка активності захворювання, впливу на якість життя і контролю захворювання

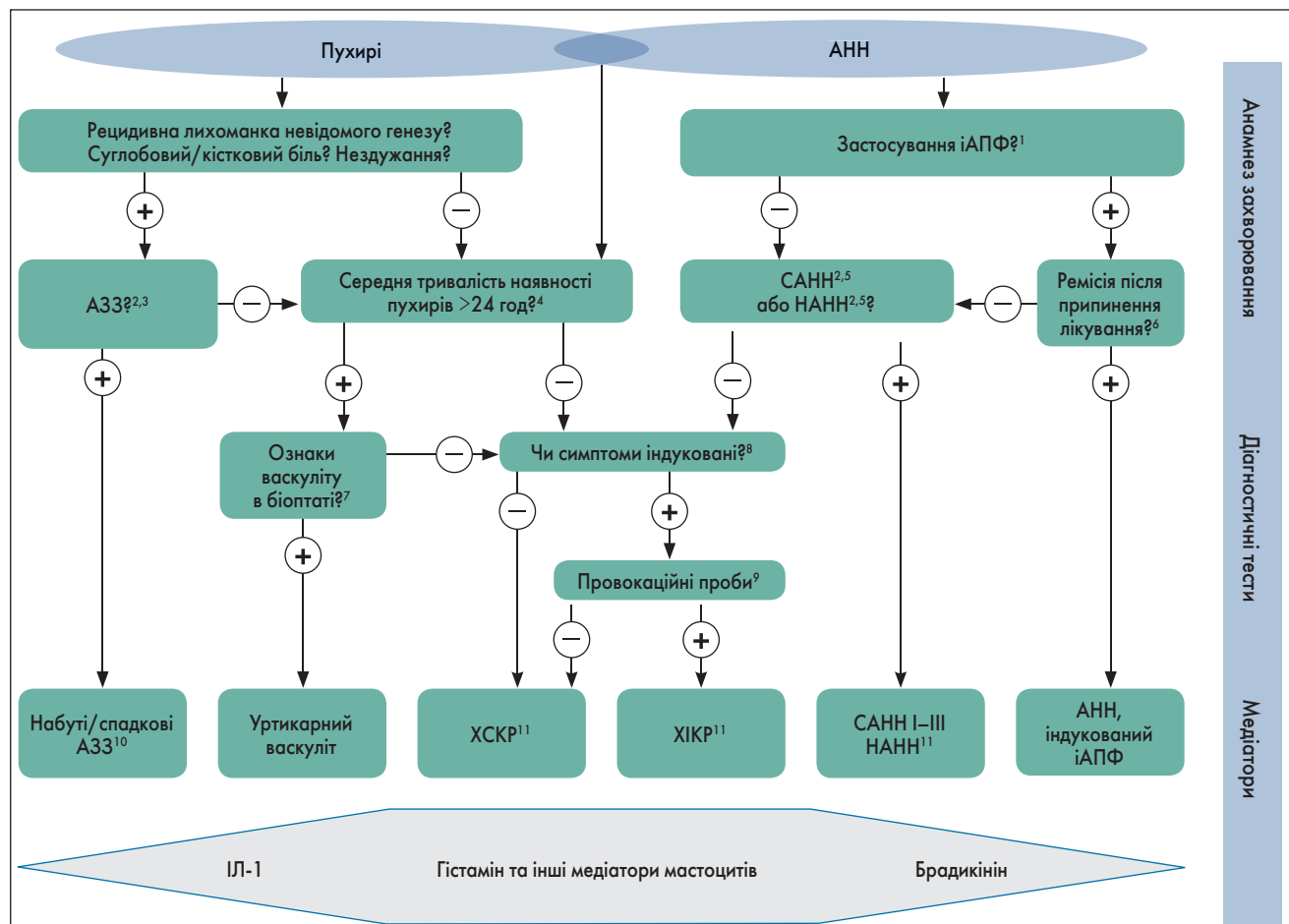
Важливо оцінювати активність, вплив на якість життя і контроль захворювання під час першого та кожного наступного візиту пацієнта. З цією метою використовують валідовані показники результатів, про які повідомляють пацієнти (patient-reported outcome measures, PROMs), а саме: шкалу оцінки активності КР (urticaria activity score; UAS), у тому числі тижневий показник активності КР (UAS7), розрахований на основі оцінки основних симптомів захворювання пацієнтом за 24 год протягом 7 днів поспіль; шкалу оцінки активності АНН (the angioedema activity score; AAS); опитувальник з оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на ХКР (the chronic urticaria quality of life questionnaire; CU-Q2oL); опитувальник з оцінки якості життя пацієнтів, що страждають на АНН (the angioedema quality of life questionnaire – AE-QoL); тест контролю симптомів КР (urticaria control test; UCT) і тест контролю АНН (angioedema control test; AECT) [27, 28].

У пацієнтів із ХСКР, в яких спостерігають уртикарний висип, активність захворювання як у клінічній практиці, так і в рамках клінічних досліджень слід оцінювати за допомогою UAS7 (табл. 6), що являє собою уніфіковану просту систему оцінки, запропоновану в останній версії Керівництва, яку було затверджено [29, 30]. UAS7 ґрунтується на оцінці вираженості основних ознак і симптомів КР (пухирі та свербіж), задокументованих пацієнтом. Зважаючи на варіабельну активність КР, загальну активність захворювання слід вимірювати, рекомендуючи пацієнтам здійснювати самооцінку симптомів один раз на добу протягом 7 днів. UAS7 необхідно використовувати в рутинній клінічній практиці для визначення активності захворювання і відповіді на лікування в пацієнтів із ХСКР.

У пацієнтів із симптомами АНН з/без уртикарних висипань використовують AAS (табл. 7) [31]. Серед хворих, в яких спостерігають і АНН, і пухирі, потрібно використовувати обидві шкали (UAS7 і AAS).

Не менш важливою як у клінічній практиці, так і в рамках клінічних досліджень є оцінка впливу захворювання на якість життя, а також контролю захворювання. CU-Q2oL слід використовувати для визначення погіршення якості життя в пацієнтів із ХСКР та уртикарними висипаннями. Пацієнтам

Продовження на стор. 10.



Примітки. НАНН – АНН, набутий внаслідок дефіциту С1-інгібітора; іАПФ – інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту; А33 – автозапальне захворювання; САНН – спадковий АНН; ІЛ-1 – інтерлейкін-1.

<sup>1</sup> Крім іАПФ, відомо, що блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 (сартани), інгібітори дипептидилпептидази IV (гліптини) та інгібітори неприлізину можуть спричинювати АНН, однак набагато рідше.

<sup>2</sup> У пацієнтів слід зібрати детальний сімейний анамнез та інформацію про вік манифестації захворювання.

<sup>3</sup> Виявлення підвищених рівнів маркерів запалення (СРБ, ШОЕ), скринінг парепротейнемії у дорослих, пошук ознак інфільтрату, збагаченого нейтрофілами у біоптатах шкіри. Здійснити аналіз генних мутацій для виявлення спадкових синдромів періодичної лихоманки (наприклад, КАПС), при підозрі на наявність такого захворювання.

<sup>4</sup> Збір анамнезу щодо тривалості кожного окремого елемента уртикарного висипу.

<sup>5</sup> Визначення рівнів і функції фактора С4 комплементу, інгібітора С1-естерази (С1-ІНН); у разі підозри на НАНН додатково визначити рівень антитіл С1q і С1-ІНН. Якщо перелічені аналізи не виявили відхилень, однак анамнез пацієнта свідчить про імовірний САНН, провести аналіз на генні мутації.

<sup>6</sup> Ремісія має настати протягом декількох днів, рідко – до 6 міс після відміни іАПФ.

<sup>7</sup> Чи було виявлено при дослідженні біоптатів ураженої шкіри пошкодження дрібних судин папілярного та ретикулярного шарів дерми і/або фібриноїдні відкладення в периваскулярному та інтерстиціальному просторах, що можуть бути свідченням уртикарного васкуліту?

<sup>8</sup> Шляхом опитування пацієнтів дізнатися про можливість і спосіб самостійно провокувати появу висипань.

<sup>9</sup> Пацієнтам із симптомами, які свідчать на користь ІКР, слід провести стандартизовані провокаційні проби згідно з міжнародними консенсусними рекомендаціями [36].

<sup>10</sup> До набутих автозапальних синдромів належать: синдром Шніцлера, а також системний ювенільний ідіопатичний артрит і хвороба Стілла у дорослих; до спадкових автозапальних синдромів належать КАПС (сімейний холодовий автозапальний синдром (FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), синдром Макла-Вельса (Muckle-Wells syndrome, MWS) і мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), рідше – гіпер-IgD-синдром (hyper-IgD syndrome, HIDS) і періодичний синдром, пов'язаний із рецептором до фактора некрозу пухлин (TRAPS).

<sup>11</sup> Рідко розвиток рецидивного АНН не опосередковується ані медіаторами мастоцитів, ані брадикініном, і основні патофізіологічні механізми виникнення такого захворювання залишаються невідомими. Деякі автори називають такі рідкісні випадки «ідіопатичним АНН».

<sup>12</sup> Відомо кілька підтипів САНН: САНН-1 – зумовлений кількісним дефіцитом С1-інгібітора; САНН-2 – зумовлений дисфункцією С1-інгібітора; САНН із нормальним рівнем і функціональною активністю С1-інгібітора (без патології системи комплементу), зокрема САНН з мутацією в гені XII фактора (NAE-фXII), гені ангіопоетину-1, плазміногену, кініногену, гені міоферліну і гені гепарансульфат-глюкозамін-3-сульфотрансферази або САНН з невідомою мутацією.

Рис. 1. Алгоритм діагностики в пацієнтів з уртикарними висипаннями і/або АНН, що тривають довше 6 тиж

Оцінка	Ступінь вираженості пухирів	Ступінь вираженості свербіж
0	Немає	Немає
1	Незначно виражені (<20 пухирів / 24 год)	Незначно виражений (є, однак не турбує і не спричинює неприємних відчуттів)
2	Помірно виражені (20–50 пухирів / 24 год)	Помірно виражений (турбує, однак не впливає на повсякденну активність і сон)
3	Сильно виражені (>50 пухирів / 24 год чи великі ділянки пухирів, що зливаються)	Сильно виражений (сильний свербіж, який достатньо турбує і порушує повсякденну активність і сон)

Примітки. для UAS7 сумарна кількість балів (0-3 для пухирів + 0-3 для свербіж) протягом 24 год підсумовується за період 7 днів і становить від 0 до 42 балів.



# Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'яркою

Перегляд і редакція 2021 р.

Продовження. Початок на стор. 7.

із ХСКР із симптомами АНН з/без уртикарних висипань необхідно застосовувати опитувальник AE-QoL. Пацієнтам із ХСКР, які мають і уртикарні висипання, і АНН, потрібно використовувати обидві шкали (CU-Q2oL і AE-QoL).

Важливим інструментом для оцінки контролю захворювання є тест контролю КР (UCT), який необхідно використовувати в пацієнтів із ХСКР, які мають пухирі з/без АНН. У пацієнтів із ХСКР, в яких розвивається АНН з/без уртикарних висипань, використовують тест контролю АНН (АЕСТ). При поєднанні уртикарних висипань і АНН застосовують обидві шкали – UCT і АЕСТ.

UCT можна використовувати для оцінки контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР і ХІКР [32, 33]. UCT являє собою простий інструмент, що складається з чотирьох пунктів, де чітко визначено межі «добре контрольованої» і «погано контрольованої» ХСКР. Він може бути застосований для оцінки контролю захворювання за останні 4 тиж. Також доступна версія UCT із можливістю контролю за 7 днів (UCT7). Максимальна кількість балів при відповідях на запитання становить 16 і свідчить про повний контроль хвороби. Порогове значення UCT, що свідчить про добре контрольований перебіг захворювання, становить 12 із 16 можливих балів.

Для пацієнтів із ХСКР з АНН та іншими формами рецидивного АНН був розроблений АЕСТ, що дає змогу кількісно оцінити контроль захворювання [27]. Існують дві версії АЕСТ: одна з 4-тижневим періодом контролю, а інша – з 3-місячним. АЕСТ, як і UCT, складається лише з чотирьох питань. Межа для добре контрольованого захворювання становить 10 балів. І UCT, і АЕСТ прості у використанні, заповненні та підрахунку кількості балів. Використання цих тестів може допомогти у прийнятті рішень щодо подальшої тактики лікування таких хворих.

Чи треба проводити оцінку активності, впливу та контролю хвороби в пацієнтів із ХСКР?	
У пацієнтів із ХСКР <b>рекомендується</b> оцінювати активність, вплив і контроль захворювання під час кожного візиту	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти потрібно застосовувати для оцінки й моніторингу активності захворювання серед пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки активності захворювання серед пацієнтів із ХСКР <b>рекомендується</b> застосовувати UAS7 і/або AAS	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти необхідно використовувати для оцінки й моніторингу порушення якості життя в пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки якості життя в пацієнтів із ХСКР <b>рекомендується</b> використовувати CU-Q2oL і/або AE-QoL	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів
Які інструменти слід використовувати для оцінки й моніторингу контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР?	
Для оцінки контролю захворювання в пацієнтів із ХСКР <b>рекомендується</b> використовувати UCT і/або АЕСТ	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

## Алгоритм діагностики ХІКР

У пацієнтів із ХІКР діагностику проводять згідно з рекомендаціями консенсусу щодо визначення, діагностики й лікування ХІКР [34]. Алгоритм діагностики спрямований на виключення диференційного діагнозу, визначення підтипу ХІКР, а також порогових значень тригерних чинників [34]. Останній пункт є важливим, оскільки дає змогу оцінити активність захворювання і відповідь на отримане лікування.

Для більшості підтипів ХІКР доступні затверджені інструменти для проведення провокаційних проб [34]. Прикладами є методи діагностики холодової і теплової КР, зокрема пристрій для проведення провокаційної проби на основі елемента Пелтьє (TempTest®) [35]. Також було розроблено метод діагностики симптоматичного дермографізму (дермографометр FricTest) [36, 37] і КР сповільненого типу від тиску (дермографічний тестер). Для діагностики холінергічної КР доступний градуйований провокаційний тест із використанням, наприклад, пульс-контрольованої ергометрії [38, 39]. У пацієнтів із контактною або аквагенною КР слід проводити відповідні шкірні провокаційні проби [34].

Контроль захворювання в пацієнтів із ХІКР необхідно оцінювати за допомогою тесту порогових рівнів, а також UCT і АЕСТ. Для деяких підтипів ХІКР доступні або розробляються показники активності та впливу захворювання, які реєструють пацієнти [39, 40].

## Діагностика ХКР в дітей

КР може виникати в пацієнтів усіх вікових категорій, у тому числі немовлят і дітей молодшого віку. Останні дані свідчать про те, що в дітей поширеність ХІКР і ХСКР, характеристики захворювання, основні причини ХСКР та реакція на лікування є дуже схожими до таких у дорослих [41-48]. Діагностичний алгоритм ХСКР у дітей має такі самі цілі, як у дорослих. Важливо виключити диференційний діагноз, особливо увагу приділивши КАПС – рідкісному захворюванню, що характеризується наявністю висипань, схожих на КР, і проявляється в дитячому віці [49].

Якщо є змога, залежно від віку дитини, слід оцінювати активність, вплив і контроль захворювання за допомогою тих самих інструментів оцінки, що й у дорослих. Хоча треба зазначити, що нині немає затверджених специфічних для дитячого віку методів оцінки активності захворювання. Треба виявити тригери загострення і, за наявності показань, здійснити пошук основних причин, які можуть бути схожими на причини виникнення захворювання в дорослих. У дітей із ХІКР потрібно проводити аналогічні провокаційні проби і визначення порогових рівнів тригерів (наскільки це можливо в умовах вікового комплаєнсу).

## Лікування КР

### Основні принципи лікування КР

1. Основною метою менеджменту пацієнтів із ХКР є лікування захворювання до повного зникнення симптомів. Терапія має бути якомога більш ефективною і безпечною, що дає змогу досягти показника UAS7 на рівні 0, повного контролю захворювання та нормалізації якості життя.

2. Оптимальний терапевтичний підхід до лікування пацієнтів із ХКР має охоплювати:

- пошук і, за можливості, елімінацію основних причин захворювання;
- уникнення впливу провокувальних факторів;
- індукцію толерантності;
- фармакологічне лікування для запобігання вивільненню медіаторів мастоцитів і/або дії останніх.

3. Під час менеджменту пацієнтів слід використовувати методику «крок вверх – крок вниз» з метою корекції алгоритму лікування відповідно до перебігу захворювання за принципом «оцінка, корекція, дія, повторна оцінка» (рис. 2). Пацієнти потребують адекватного консультування щодо безперервного лікування і використання валідованих показників результатів, про які вони повідомляють (PROMs), особливо UAS.

Чи має лікування пацієнтів із КР бути спрямоване на повний контроль захворювання?	
<b>Рекомендується</b> намагатися досягти повного контролю симптомів КР, враховуючи безпеку і якість життя кожного окремого пацієнта настільки, наскільки це можливо	↑↑ Сильний консенсус (згода ≥90% учасників). Консенсус експертів

## Ідентифікація та елімінація основних причин захворювання та уникнення провокувальних чинників

На жаль, усунення основних причин захворювання в більшості пацієнтів із КР є неможливим. Зокрема, як у випадку ХІКР, так і в більшості пацієнтів із ГСКР причини виникнення симптомів залишаються неідентифікованими, натомість найпоширеніші основні причини ХСКР, як І, так і ІІв типу, не можуть бути усунені. У деяких дослідженнях було продемонстровано зниження рівня автоантитіл за допомогою плазмаферезу, що принесло тимчасову користь у деяких тяжко хворих пацієнтів із ХСКР [50], однак досвід такого лікування і кількість доказів є обмеженими, а витрати на таку терапію – високими.

На противагу цьому уникнення провокувальних чинників, за можливості, може бути корисним щодо полегшення редукції симптомів у пацієнтів із КР [51]. До прикладу в пацієнтів із ХІКР недопущення впливу специфічних визначених тригерів для розвитку ознак і симптомів, наприклад, холоду при холодовій КР, дасть змогу зменшити активність захворювання. У пацієнтів із ХСКР запобігання дії індивідуально значущих неспецифічних тригерів, наприклад стресу або прийому НПЗП, може допомогти зменшити частоту загострень захворювання. Уникнення пацієнтами з ХІКР і ХСКР призводить до помітного погіршення

Оцінка	Питання	Варіанти відповіді
-	Чи був у вас епізод набряку за останні 24 год?	Ні/Так
0-3	В який час доби був наявний епізод(и) набряку? (Будь ласка, відмітьте усі відповідні проміжки часу)	0:00-8:00, 8:00-16:00, 16:00-24:00
0-3	Наскільки вираженим є/був дискомфорт, спричинений набряком/набряками (наприклад, біль, печіння, свербіж)?	Дискомфورتу немає/не було, легкий дискомфорт, помірний дискомфорт, сильний дискомфорт
0-3	Наскільки набряк (набряки) обмежує чи обмежував вашу повсякденну діяльність?	Немає обмеження, незначне обмеження, значне обмеження, неможливо займатися повсякденною діяльністю
0-3	Чи вважаєте ви, що даний епізод(и) набряку негативно вплинув (вплинули) на вашу зовнішність?	Ні, незначно, помірно, сильно
0-3	Як би ви оцінили тяжкість даного епізоду(-ів) набряку загалом?	Несуттєвий, легкий, помірний, сильний

Примітки. AAS складається з 5 питань. Значення між 0 та 3 розраховуються для кожного поля, яке може бути відзначено пацієнтом. Усі поля, відмічені пацієнтом, підсумовуються. Відповідно, мінімальне та максимальне значення AAS за 24 год дорівнюють 0 і 15. 7 балів сумарного числа днів AAS до суми балів AAS за тиждень (AAS7, 0-105), а сума балів 4 AAS за тиждень може бути підсумована до суми балів AAS за 4 тиж (AAS28, 0-420).

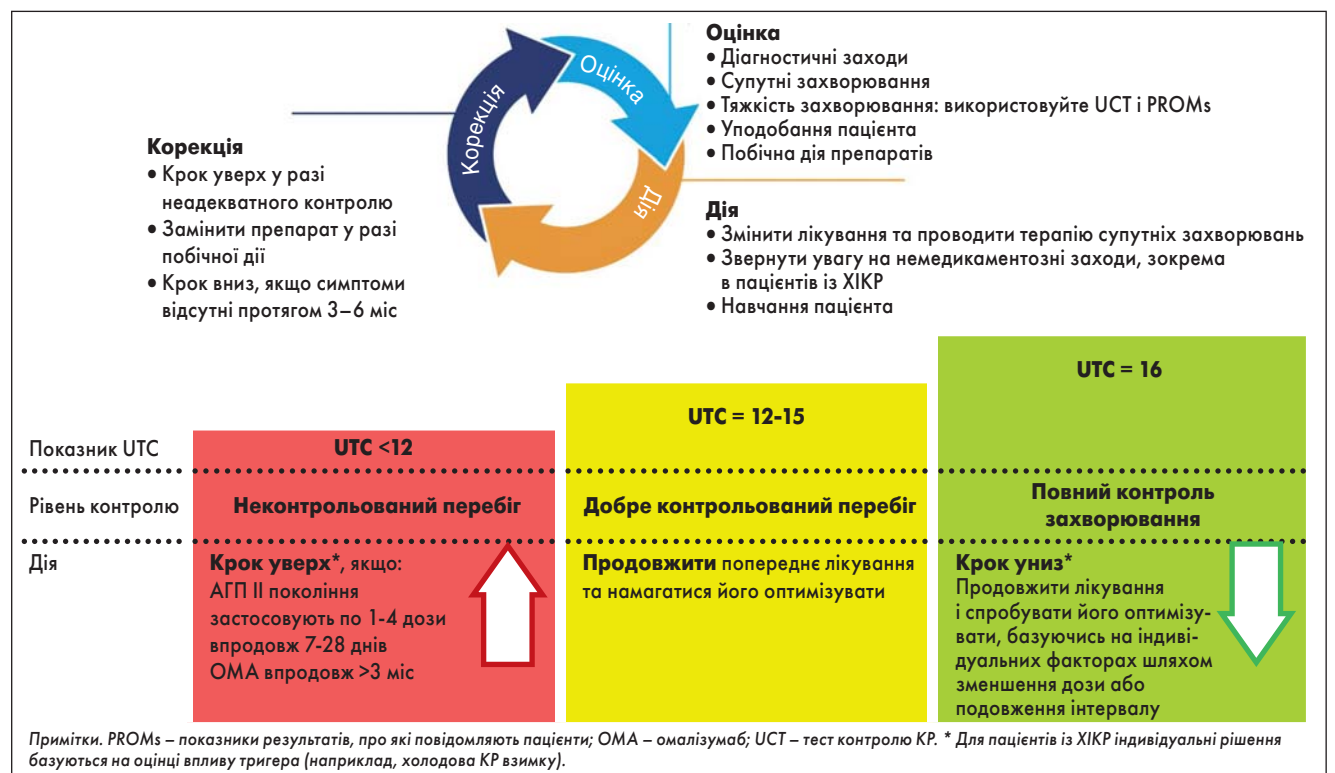


Рис. 2. ХКР: терапевтичні рішення і корекція лікування



якості життя, зокрема утримання від фізичних вправ пацієнтами з холінергічною КР або уникнення знаходження за межами призначення пацієнтів із сонячною КР.

### Лікарські засоби

Якщо в ході обстеження пацієнта з КР виникла підозра щодо певних медикаментів як причинних факторів захворювання, їх треба повністю виключити або замінити іншим класом препаратів, якщо це необхідно. Лікарські засоби, що зумовлюють неалергічні реакції гіперчутливості (прототипами є НПЗП), можуть не лише спричинювати, але й посилювати вже наявні симптоми ХСКР. Відповідно, уникнення прийому препарату в останньому випадку дасть змогу покращити стан деяких пацієнтів і зменшити вираженість симптомів.

Чи слід рекомендувати пацієнтам із ХСКР припинити застосування препаратів, які, імовірно, можуть погіршувати перебіг захворювання, наприклад НПЗП?	
Пацієнтам із ХСКР <b>рекомендується</b> припинити прийом препаратів, які, імовірно, можуть погіршувати перебіг захворювання, наприклад НПЗП	Сильний консенсус (згода $\geq 90\%$ учасників). Консенсус експертів

### Уникнення впливу визначених специфічних провокувальних чинників ХІКР

Уникнення специфічних визначених тригерів ХІКР може допомогти запобігти розвитку висипань і АНН, однак зазвичай для контролю захворювання цього недостатньо, що створює суттєвий тягар для пацієнта. Пацієнтам слід надавати інформацію, яка допоможе їм розпізнати й мінімізувати вплив провокувальних чинників. Наприклад, пацієнтам із КР сповільненого типу від тиску потрібно пояснити, що тиск вважається як вплив сили на певну ділянку тіла. Відповідно, прості заходи, такі як розширення ручки важких сумок для зменшення впливу тиску на певні ділянки тіла, може бути корисним для запобігання розвитку симптомів.

Аналогічні припущення стосуються і пацієнтів із холодовою КР, яким слід пам'ятати про вплив фактора охолодження в разі холодних вітрів. Для пацієнтів із сонячною КР коректне визначення діапазону довжини хвиль може бути корисним для правильного вибору сонцезахисних засобів або ламп з УФ-А-фільтром. Незважаючи на це, багато пацієнтів мають низький поріг до дії певного фізичного тригера, і, відповідно, повністю уникнути розвитку симптомів у такому разі практично неможливо.

### Терапія інфекційних захворювань і запальних процесів

На відміну від ХІКР, повідомлялося про зв'язок активності ХСКР з різними запальними або інфекційними захворюваннями. Незважаючи на важливість питання, проведені дослідження демонструють суперечливі результати і мають методологічні обмеження.

До інфекційних захворювань, які можуть впливати на появу симптомів ХСКР, належать інфекції ШКТ, зокрема *H. pylori*, та бактеріальні інфекції носоглотки [52] (навіть якщо зв'язок із КР в окремого пацієнта не до кінця встановлений, а метааналіз демонструє загалом низький рівень доказів на користь проведення ерадикаційної терапії [52], слід виключити наявність інфікування *H. pylori*, зважаючи на асоціацію інфекції з раком шлунка [53]).

Паразитарна інвазія – рідкісна можлива причина ХСКР в країнах із високим рівнем доходу, яку слід усувати за наявності показань [52, 54].

Донедавна кишковий кандидоз також вважався одним із найважливіших факторів розвитку ХСКР [52], однак останні результати досліджень не підтвердили його значущої ролі у виникненні захворювання [55].

Крім інфекційних захворювань як потенційні провокувальні фактори ХСКР були ідентифіковані хронічні запальні процеси, спричинені іншими патологічними станами; їх розвиток може бути вторинним по відношенню до інфекцій. Це твердження особливо стосується гастриту, рефлюкс-езофагіту або запалення жовчних протоків і жовчного міхура [56, 57].

Таким чином, можна припустити, що успішна ерадикація *H. pylori*-інфекції чинитиме сприятливий вплив на вираженість ХСКР лише в тому разі, якщо супутні запальні процеси ШКТ, зокрема гастрит і езофагіт, буде виліковано [58]. Однак, як і в разі інфекційних захворювань, важко визначити, чи є будь-які з перелічених факторів значущими причинами ХСКР. Незважаючи на це, їх необхідно усувати, з огляду на зв'язок деяких захворювань із розвитком зловиясних новоутворень.

### Уникнення стресових чинників

Хоча механізми розвитку стрес-індукованого загострення є недостатньо вивченими, деякі дані свідчать про те, що активність захворювання в пацієнтів із ХСКР може бути пов'язана зі впливом стресових чинників (як фізичних, так і емоційних) [59]. Необхідне проведення подальших досліджень, щоб охарактеризувати поширеність і актуальність ХСКР, зумовленої стресом, а також механізмів, що лежать в основі її розвитку.

### Зниження рівня функціональних автоантитіл

Було продемонстровано, що завдяки прямому зниженню рівня функціональних автоантитіл за допомогою плазмаферезу

можна досягти тимчасової ремісії в деяких пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [50]. Через обмежений досвід і високу вартість цей метод терапії пропонується лише для пацієнтів із ХСКР з позитивними автоантитілами, які не реагують на всі інші методи лікування. Зниження рівня автоантитіл і потенційно активованих Т-клітин також можна досягти за допомогою імуносупресивних препаратів, таких як циклоспорин [60].

### Дієта

IgE-опосередкована харчова алергія вкрай рідко є причиною виникнення ХСКР [61, 62]. У разі доведеної харчової алергії рекомендується виключити конкретні харчові алергени, що дасть можливість досягти ремісії протягом менш ніж 24 год. У деяких пацієнтів із ХСКР спостерігали псевдоалергічні реакції (не IgE-опосередковані реакції гіперчутливості) до харчових продуктів натурального походження та, у деяких випадках, до харчових добавок [61-66].

Псевдоалерген-фріє дієта, що передбачає вживання натуральних і штучних псевдоалергенів у низькій кількості, була випробувана в різних країнах [67]. До того ж дієта з низьким вмістом гістаміну також може покращити симптоми в деяких пацієнтів [68]. Доцільність дотримання таких дієт є суперечливою і ще не до кінця вивченою в добре розроблених подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Задля досягнення ефекту дієти слід дотримуватися протягом принаймні 2-3 тиж, перш ніж спостерігатимуться позитивні зміни. Цей вид лікування потребує комплаєнсу пацієнтів, а його успіх істотно залежить від географічних відмінностей у їжі і від харчових звичок. Необхідні додаткові дослідження впливу природних і штучних інгредієнтів продуктів харчування на виникнення симптомів КР.

### Індукція толерантності

Індукція толерантності може бути корисною в пацієнтів із деякими підтипами ХІКР, зокрема холодовою, холінергічною і сонячною КР. Згідно з результатами деяких досліджень, у таких випадках нашвидкоруч проведена УФ-А-терапія була ефективною протягом 3 днів [69]. Недоліком є коротка тривалість індукції толерантності, що може тривати лише кілька днів, і потреба в постійній щоденній дії подразника лише на пороговому рівні. Індукція і підтримання толерантності часто не приймається пацієнтами, наприклад у разі холодової КР, коли для досягнення ефекту необхідно приймати щоденні холодні ванни/душ.

### Симптоматичне фармакологічне лікування Основна мета фармакологічної терапії і потреби продовження лікування

Механізм дії лікарських засобів, що на сьогодні застосовують з метою лікування пацієнтів із КР, спрямований на медіатори мастоцитів, такі як гістамін, або активатори, такі як автоантитіла. Фармакодинаміка новітніх методів лікування, які наразі перебувають на етапі розробки, спрямована на пригнічення мастоцитів за допомогою гальмівних рецепторів або зменшення кількості мастоцитів. Загалом, основним завданням перелічених вище методів симптоматичного лікування є усунення симптомів у пацієнтів, доки захворювання не перейде у фазу спонтанної ремісії. Для цього фармакологічне лікування має тривати доти, доки в ньому не зникне потреба.

Наприклад, з метою запобігання виникненню уртикарних висипань і АНН неседативні АГП II покоління потрібно застосовувати щодня регулярно, а не за потреби. Доцільність застосування такої схеми лікування підтверджується профілем безпеки цієї групи лікарських засобів, результатами рандомізованих контрольованих досліджень і досліджень, проведених у реальних умовах [70, 71], а також їхнім механізмом дії, а саме зворотними агоністичними ефектами на H1-рецептор і стабілізацією неактивного стану останнього. Деякі пацієнти з ХІКР можуть мати користь від короткочасного профілактичного застосування АГП перед імовірною зустріччю з відповідним тригерним фактором.

### АГП II покоління

АГП I покоління виявляють виражену антихолінергічну та седативну дію. Крім того, було описано, що ця група препаратів має високий потенціал фармакокінетичних лікарських взаємодій (зокрема, з алкоголем і деякими лікарськими засобами, такими як аналгетики, снодійні, заспокійливі й антидепресанти). Також застосування АГП I покоління може порушувати фазу швидкого сну і впливати на навчання і продуктивність.

Відповідно до позиції GA<sup>2</sup>LEN [72], настійно рекомендується більше не застосовувати АГП I покоління при лікуванні симптомів алергії як у дорослих, так і в дітей. Цю думку поділяють рекомендації BOO3 ARIA [73]. На основі переконливих доказів щодо потенційно серйозних побічних ефектів АГП I покоління (повідомлялося і про смертельні випадки передозування), останні не слід рутинно використовувати для лікування пацієнтів із ХКР як засоби першої лінії.

Сучасні АГП II покоління виявляють мінімальний седативний або неседативний ефект і не проявляють антихолінергічної активності [74]. Два представники АГП

II покоління, а саме астемізол і терфенадин, проявили кардіотоксичну дію в пацієнтів, які отримували інгібітори ізоформи цитохрому P450 (CYP) 3A4 (кетоконазол або еритромицин). Саме тому астемізол і терфенадин більше не доступні в більшості країн і не рекомендуються до використання.

Більшість, однак не всі, АГП II покоління було випробувано в пацієнтів із КР. Отримані дані підтверджують доцільність застосування біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину, лоратадину та рупатадину. **Рекомендується використовувати стандартні дози сучасних АГП II покоління для симптоматичної терапії КР першої лінії.** Однак неможливо надати жодних рекомендацій щодо вибору певного препарату, оскільки на сьогодні відсутні добре розроблені клінічні дослідження, в яких би порівнювали ефективність і безпеку всіх сучасних АГП II покоління серед хворих на КР.

Чи слід використовувати сучасні АГП II покоління як засоби терапії КР першої лінії?	
АГП II покоління <b>рекомендується</b> застосовувати як засоби терапії першої лінії всіх типів КР	Сильний консенсус (100% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи є доцільним збільшення в 4 рази стандартної дози АГП II покоління і чи слід віддавати перевагу такому лікуванню перед іншими методами терапії КР?	
Для терапії другої лінії пацієнтів із ХКР, які не відповідають на лікування стандартними дозами АГП II покоління, <b>рекомендується</b> збільшити дозу останніх у 4 рази, перш ніж розглядати інші методи лікування	Сильний консенсус ( $\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи слід застосовувати АГП II покоління регулярно чи лише за потреби?	
<b>Пропонується</b> регулярне застосування АГП II покоління для лікування пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус ( $\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Чи слід комбінувати різні АГП II покоління?	
<b>Пропонується</b> не використовувати одночасно різні АГП II покоління	Консенсус ( $\geq 70\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
Якщо не спостерігається покращення, чи слід застосовувати дози АГП II покоління, що перевищують початкову більш ніж у 4 рази?	
<b>Не рекомендується</b> застосовувати АГП II покоління в дозах, що перевищують стандартні більш ніж у 4 рази, у пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус ( $\geq 90\%$ згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

У кількох дослідженнях було продемонстровано переваги застосування вищих доз АГП II покоління в пацієнтів із КР [75-77]. Наявні дані підтверджують доцільність щоденного застосування доз, що в 4 рази перевищують стандартні дози для біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину і рупатадину [75, 76, 78-81].

Результати досліджень демонструють, що деякі пацієнти з КР, в яких спостерігається недостатня відповідь на лікування стандартними дозами АГП II покоління, можуть отримати користь від підвищення дози, і це є кращим варіантом, ніж комбінувати різні АГП II покоління. Відповідно, таким пацієнтам рекомендується збільшити дозу до 4 разів (рис. 3). Пацієнти мають бути поінформовані про те, що не рекомендується збільшувати дозу АГП II покоління більш ніж учетверо, оскільки донині це не було досліджено. Наразі не надходило повідомлень про серйозні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням високих доз АГП та їх довгостроковим прийомом.

### Омалізумаб

Омалізумаб – єдиний препарат, ліцензований для лікування пацієнтів із КР, в яких не спостерігається достатньої відповіді на застосування АГП II покоління. **Омалізумаб (анти-IgE) продемонстрував ефективність і безпеку при лікуванні пацієнтів із ХСКР [82-87].** До того ж повідомляється про ефективність омалізумабу в пацієнтів із ХІКР [88-90], у тому числі холінергічною [91], холодовою [92, 93], сонячною [94], тепловою КР [95], симптоматичним дермографізмом [96, 97] і КР сповільненого типу від тиску [98].

У пацієнтів із ХСКР омалізумаб дає змогу запобігти розвитку пухирів і АНН [99], помітно покращує якість життя [100, 101], підходить для тривалого застосування [102], а також ефективний при рецидивах захворювання після відміни препарату [102, 103]. **Рекомендована початкова доза омалізумабу при лікуванні пацієнтів із ХСКР становить 300 мг кожні 4 тиж.** Дозування не залежить від рівня загального сироваткового IgE [104].

**У пацієнтів із КР, в яких не спостерігається відповіді на лікування омалізумабом у ліцензованій дозі 300 мг 1 раз на 4 тиж, дозволено збільшувати дозу і/або скорочувати інтервали між прийомом препарату.** Дослідження підтверджують застосування омалізумабу в дозах до 600 мг з інтервалом у 2 тиж

Продовження на стор. 13.





# Алерзин

левоцетиризин

## ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

### ПОКАЗАННЯ\*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ\*

**Діти 2–6 років:**

5 крапель (1,25 мг)  
2 рази на добу

**Дорослі та діти  
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або  
1 таблетка 1 раз на добу



\*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





Torsten Zuberbier, Amir Hamzah Abdul Latiff, Mohamed Abuzakouk та ін.

# Міжнародні клінічні настанови EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EuroGuiDerm / ARAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування пацієнтів із кропив'янкою

Перегляд і редакція 2021 р.

## Продовження. Початок на стор. 7.

у пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування стандартними дозами препарату [105-108]. Пацієнтів потрібно інформувати про те, що підвищення дози омалізумабу рекомендується лише за наявності суворих показань.

Чи слід застосовувати омалізумаб для додаткового лікування в пацієнтів, в яких не спостерігається відповіді на лікування високими дозами АГП II покоління?	
У пацієнтів із ХКР, які не реагують на високі дози АГП II покоління, <b>рекомендується</b> додатково призначити омалізумаб*, який наразі є ліцензованим препаратом для лікування ХСКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

## Терапія циклоспорином

Пацієнтам із КР, в яких не спостерігається достатнього ефекту від лікування омалізумабом, необхідно рекомендувати терапію циклоспорином у дозі 3,5-5 мг/кг на добу. Циклоспорин являє собою імуносупресивний лікарський засіб, який здійснює помірний прямий вплив на вивільнення медіаторів мастоцитами [109, 110]. Ефективність застосування циклоспоринолу в комбінації із сучасним АГП II покоління в пацієнтів із КР була продемонстрована в декількох плацебо-контрольованих дослідженнях [60, 111, 112], а також у відкритих контрольованих дослідженнях [113].

Незважаючи на це, препарат не можна рекомендувати для стандартної терапії КР унаслідок більшої частоти виникнення побічних ефектів [111]. Застосування циклоспоринолу можна рекомендувати лише пацієнтам із тяжким перебігом захворювання, які не реагують на комбінацію високих доз АГП II покоління та омалізумабу. Проте циклоспорин має набагато кращі показники співвідношення ризик/користь порівняно з тривалим прийомом стероїдних препаратів.

Чи доцільно застосовувати циклоспорин для додаткового лікування пацієнтів, які не реагують на високі дози АГП II покоління?	
Циклоспорин <b>пропонується</b> для лікування пацієнтів із ХКР, які не реагують на комбінацію високих доз АГП II покоління та омалізумабу	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

## Інші симптоматичні методи лікування

У деяких попередніх рандомізованих контрольованих дослідженнях було оцінено ефективність використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛР). Загалом на сьогодні рівень доказів ефективності застосування АЛР для лікування пацієнтів із КР є низьким, однак найбільш вивченим для монтелукасту.

Незважаючи на те що топічні КС часто й успішно застосовують при багатьох алергічних захворюваннях, користі їх застосування при КР доведено не було, за винятком КР від тиску на підшвах як засоби альтернативної терапії (низький рівень доказів).

Лікувальні дози СКС становлять від 20 до 50 мг/добу, визначені в еквіваленті за преднізолоном (дозування підходить лише для дорослих). Оскільки високі дози в довгостроковій перспективі можуть мати небажані ефекти, наполегливо не рекомендується використовувати ці препарати за межами спеціалізованих клінік. Хоча треба зазначити, що при ГКР і тяжких загостреннях ХСКР короткі курси пероральних КС (застосування до 10 днів)



можуть допомогти зменшити тривалість/активність захворювання [114, 115]. Необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки ефективності застосування КС при лікуванні пацієнтів із КР.

Чи слід використовувати пероральні КС для додаткової терапії пацієнтів із КР?	
<b>Не рекомендується</b> тривале застосування системних КС при лікуванні пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів
<b>Пропонується</b> розглянути короткий курс СКС як засобів «порятунку» в пацієнтів із тяжким загостренням ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). На основі доказів і консенсусу експертів

Оскільки тяжкість КР може варіювати, а спонтанна ремісія – наступити в будь-який момент, рекомендується проводити повторну оцінку необхідності продовження або альтернативного медикаментозного лікування кожні 3-6 міс (див. рис. 2).

Усі інші препарати, які не були зазначені в алгоритмі лікування (див. рис. 3), засновані на клінічних дослідженнях із низьким рівнем доказовості. Так, H2-антагоністи і дапсон, що були рекомендовані в попередніх версіях Керівництва, зараз вважають такими, що мають недостатньо доказів, щоб підтримувати їх як рекомендовані засоби, однак вони все ще можуть мати значення через їх широку доступність у деяких країнах. Сульфасалазин, метотрексат, інтерферон, плазмаферез, фототерапія, внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) та інші варіанти лікування мають докази низької якості. Незважаючи на відсутність опублікованих доказів, усі ці препарати можуть бути корисними для окремих пацієнтів у відповідних клінічних умовах [116].

Чи слід застосовувати H <sub>2</sub> -АГП для додаткового лікування пацієнтів, які не реагують на низькі або високі дози H <sub>1</sub> -АГП II покоління?	
<b>Неможливо надати рекомендацію</b> за чи проти комбінованого використання H <sub>1</sub> - і H <sub>2</sub> -АГП в пацієнтів із ХКР	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

Антагоністи фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) [117] і ВВІГ [118-121] на сьогодні рекомендовано використовувати лише в спеціалізованих центрах як крайній засіб (наприклад, антагоністи ФНП-α при КР уповільненого типу унаслідок тиску і ВВІГ при ХСКР) [122, 123].

Для лікування ХСКР і симптоматичного дермографізму як додаток до АГП-терапії можна рекомендувати УФ-В (вузкосмуговий УФ-В, TL01), УФ-А- та ПУВА-терапію протягом 1-3 міс [124-126], однак потрібно бути обережним у використанні цих методів унаслідок канцерогенних властивостей такого лікування.

У деяких подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях було продемонстровано, що деякі раніше запропоновані альтернативи лікування КР неефективні і їх не слід більше використовувати через низький рівень рекомендацій. До таких належать транексамова кислота і кромоглікат натрію при ХСКР [127, 128], ніфедипін при симптоматичному дермографізмі/КР [129] і колхіцин та індометацин при КР уповільненого типу від тиску. Однак для деяких підгруп пацієнтів можуть знадобитися подальші дослідження. Так, в одному з пілотних досліджень [145] пацієнтів із підвищеним рівнем D-димеру було виявлено імовірну ефективність терапії гепарином і транексамовою кислотою.

Чи можна рекомендувати якісь інші варіанти для лікування КР?	
<b>Неможливо надати рекомендації</b> щодо подальших варіантів стандартної терапії, однак вони можуть бути розглянуті в особливих випадках, наприклад якщо є фінансові чи юридичні обмеження для використання рекомендованого алгоритму лікування	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

## Фармакотерапія КР в особливих груп пацієнтів

**Діти**  
 Багато хто з лікарів досі використовує АГП I покоління як препарати першої лінії для терапії дітей із КР, припускаючи, що профіль безпеки цих засобів більш відомий, ніж АГП II покоління, завдяки тривалішому досвіду застосування. Однак відомо, що АГП I покоління мають нижчий профіль безпеки порівняно з АГП II покоління, відповідно, їх застосування більше не рекомендується як терапія першої лінії в дітей із КР.

До АГП II покоління з доведеною ефективністю і безпекою в педіатричній популяції належать: біластин [131], цетиризин [132], дезлоратадин [133, 134], фексофенадин [135], левоцетиризин [136], лоратадин [132] і рупатадин. Під час вибору АГП II покоління для лікування дітей із КР слід

враховувати вік пацієнта і доступність препарату, тому що зареєстровані препарати цієї фармакологічної групи можуть розрізнятися за віковими обмеженнями й лікарськими формами.

Для дітей молодшого віку найзручнішими є рідкі лікарські форми (розчин, сироп) і швидко розчинні таблетки, що диспергуються. Однак не всі представники АГП II покоління випускають у таких формах. Усі подальші рішення щодо лікування дітей мають базуватися на індивідуальному підході і прийматися з обережністю, оскільки застосування високих доз АГП і подальші варіанти лікування в дітей із КР є недостатньо вивченими. Крім того, короткий курс КС за показаннями слід використовувати в дітей обмежено.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування КР в дітей?	
<b>Пропонується</b> використовувати такий самий алгоритм лікування (наприклад, дозування з урахуванням маси тіла) у дітей із ХКР з обережністю	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

## Вагітні і жінки, які годують груддю

Вагітним жінкам необхідно повідомити, що жоден препарат не може вважатися абсолютно безпечним. Вважається, що всім вагітним слід уникати застосування будь-якого системного лікування, особливо в першому триместрі. З іншого боку, вагітні жінки мають право на найкращий можливий варіант лікування. На сьогодні не надходило жодних повідомлень про вроджені вади розвитку новонароджених, виношених жінками, які застосовували сучасні АГП II покоління під час вагітності. Утім доступні лише невеликі дослідження для цетиризину [137] і один великий метааналіз для лоратадину [138].

За потреби застосування АГП II покоління вагітним пропонується віддавати перевагу лоратадину з можливістю екстраполяції на дезлоратадин і цетиризин з можливістю екстраполяції на левоцетиризин. При застосуванні лоратадину потрібно пам'ятати, що препарат метаболізується в печінці, це не стосується його метаболіту дезлоратадину. Необхідно уникати застосування АГП I покоління [72]. Усі АГП можуть потрапляти в грудне молоко у низьких кількостях. Саме тому матерям, які годують груддю, треба віддавати перевагу АГП II покоління задля уникнення седативного впливу АГП I покоління на немовлят.

Повідомляється, що застосування омалізумабу під час вагітності є безпечним і на сьогодні немає повідомлень про його тератогенний вплив [139-142]. Усі подальші рішення щодо лікування вагітних мають базуватися на індивідуальному підході і прийматися з обережністю. Перевагу потрібно віддавати препаратам із задовільним співвідношенням ризик/користь з огляду на тератогенність і ембріотоксичність. Наприклад, хоча циклоспорин і не виявляє тератогенного впливу, він чинить ембріотоксичний вплив на тваринних моделях і пов'язаний із передчасними пологам та низькою масою тіла при народженні. Незалежно від того, чи є переваги від застосування циклоспоринолу для лікування ХКР під час вагітності, ризики для вагітних жінок мають бути визначені в кожному конкретному випадку.

Чи слід застосовувати аналогічний алгоритм лікування КР у вагітних і жінок у період лактації?	
Аналогічний алгоритм лікування КР <b>пропонується</b> використовувати з обережністю як вагітним, так і жінкам, що годують, і лише після оцінки співвідношення користь/ризик. Препарати, які протипоказані або не підходять під час вагітності, застосовувати не слід	Сильний консенсус (≥90% згоди). Консенсус експертів

## Висновки

На сьогодні АГП II покоління та омалізумаб є єдиними зареєстрованими препаратами для лікування ХСКР. Сучасний рівень клінічної медицини вказує на необхідність подальших досліджень нових методів діагностики й лікування ХСКР і ХІКР, а також пошуку інструментів для оцінки динаміки захворювання й ефективності терапії, що проводиться. Дослідники дуже оптимістично оцінюють майбутнє розробок нових лікарських препаратів для лікування ХСКР, оскільки вже сьогодні проходять наукові дослідження з використанням кількох інноваційних стратегій, спрямованих на пригнічення передачі сигналів, що регулюють активацію і накопичення мастоцитів; інгібування внутрішньоклітинних шляхів активації та дегрануляції мастоцитів і, нарешті, пригнічення активації мастоцитів за допомогою зв'язування з інгібуючими рецепторами.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд T. Zuberbier et al. «The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria». Allergy. 2021;00:1-33.

Повну версію дивіться: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090>

Підготувала **Лілія Нестеровська**



# Перехрест бронхіальної астми та ХОЗЛ: тактика ведення хворих відповідно до нових світових тенденцій



К.Ю. Гашинова

**Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це два найпоширеніших хронічних захворювання дихальних шляхів, основним проявом яких є розвиток бронхообструкції. Якщо БА здебільшого асоціюється з еозинофілічним запаленням дихальних шляхів і формуванням гіперреактивності бронхів зі зворотною бронхообструкцією, то ХОЗЛ – з нейтрофілічним запаленням дихальних шляхів та подальшим формуванням хронічної емфіземи, а також незворотною або частково зворотною бронхообструкцією. Утім, наукові дослідження останніх років довели, що в певній категорії хворих спостерігаються ознаки поєднаної патології.**

**Які особливості діагностики та подальшого ведення таких пацієнтів?**

1. У межах програми науково-практичної конференції «DNIPROPROFI-2021: мультимодальний підхід до профілактики, моніторингу та терапії професійних захворювань» вичерпні відповіді на ці запитання надала професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктор медичних наук Катерина Юрївна Гашинова.

БА та ХОЗЛ належать до поширених захворювань дихальних шляхів, основним проявом яких є розвиток бронхообструкції. Незважаючи на схожість симптоматики, зазначені захворювання мають різні патогенетичні механізми розвитку, а також є самостійними нозологічними одиницями. У разі характерної картини захворювання проведення диференційного діагнозу між цими захворюваннями за їхнього класичного перебігу зазвичай не становить труднощів.

Так, в основі розвитку БА лежить здебільшого еозинофілічне запалення дихальних шляхів, що розвивається у відповідь на дію різних патогенних чинників, при цьому в хворих формується гіперреактивність бронхів, а бронхіальна обструкція має зворотний характер. БА зазвичай з'являється в більш ранньому віці.

2. ХОЗЛ у більшості випадків розвивається в осіб віком >40 років і нерідко пов'язане з тривалим курінням. У разі ХОЗЛ спостерігається переважно нейтрофілічне запалення дихальних шляхів у відповідь на дію тютюнового диму та/або побутових чи промислових аерополітантів; захворювання характеризується ураженням як бронхів, бронхіол, так і альвеол із подальшим формуванням хронічної емфіземи, а клініко-функціональні прояви передбачають незворотну або частково зворотну бронхіальну обструкцію.

Проте в реальній клінічній практиці рідко зустрічаються пацієнти, які мають характерні ознаки обох нозологічних форм, що зумовлює виникнення певних проблем диференційної діагностики під час обрання раціональної терапевтичної тактики. Деякі хворі на астму мають типові характеристики ХОЗЛ – переважання нейтрофілічного запалення, прогресуюче зниження легеневої функції, погана відповідь на терапію бронхолітичними засобами та інгаляційними кортикостероїдами (ІКС). З іншого боку, у деяких хворих на ХОЗЛ спостерігаються особливості клінічної картини, характерні для БА, як-от підвищений рівень еозинофілів у мокротинні та/або значна зворотність прохідності дихальних шляхів після застосування бронхолітику.

Спроби лікарів поєднати прояви стійкої бронхообструкції та гіперреактивності бронхів спричинили появу таких неіснуючих діагнозів, як «астматичний бронхіт», «бронхіт з астматичним компонентом» тощо, які не надавали основної

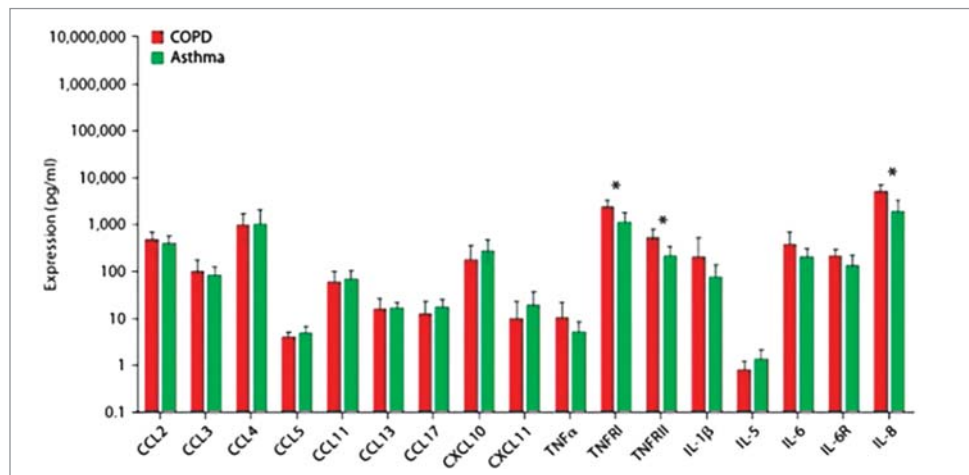


Рис. 1. Рівень цитокінів мокротиння та хемокинів у хворих на ХОЗЛ і астму (за Fadhel M.A. et al., 2012)

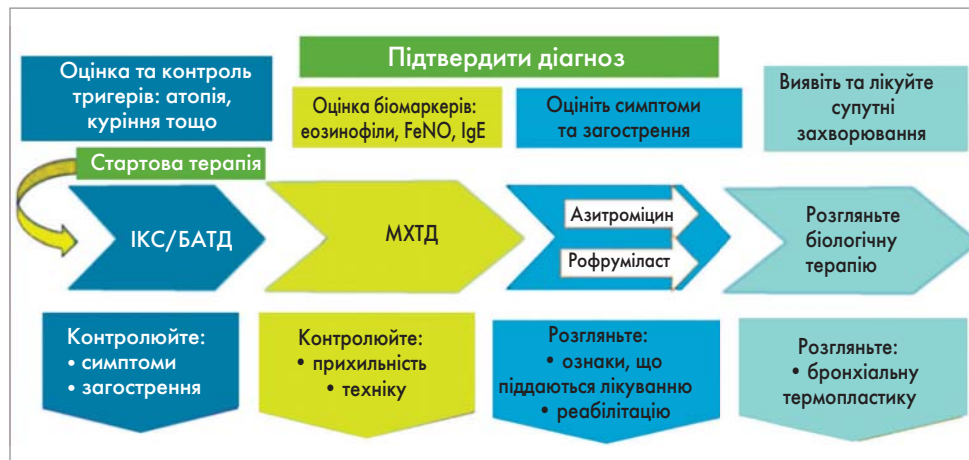


Рис. 2. Ефективність потрійної терапії ІКС/БАТД/МХТД

відповіді – яку лікувальну тактику потрібно обрати?

То з чим насправді ми маємо справу? Можна припустити, що це особливий фенотип перебігу астми чи ХОЗЛ або поєднання двох окремих нозологій. Щоб відповісти на це запитання, були сформульовані дві основні гіпотези.

Згідно з «британською гіпотезою», астма і ХОЗЛ являють собою два зовсім різних захворювання, що мають власні патогенетичні механізми розвитку. Своєю чергою, «голландська гіпотеза» передбачає, що розвиток БА та гіперреактивність бронхів можуть сприяти появі ХОЗЛ у більш пізньому віці. Така послідовність формування цих станів передбачає спільність їхнього генетичного підґрунтя. Однак сучасні геномні дослідження однозначно не підтверджують спільного походження БА і ХОЗЛ.

Хай там що, а з практичного погляду, у тому числі і вибору терапевтичної тактики, доцільніше виявилось розглядати поєднання астми та ХОЗЛ з позиції окремих нозологій.

У 2014 році Глобальна ініціатива з боротьби з бронхіальною астмою (GINA) запровадила новий термін – Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), тобто «синдром перехресту астма / ХОЗЛ», а також опублікувала окремий документ «Діагностика захворювань із хронічним

обмеженням повітряного потоку: астма, ХОЗЛ та ACOS». У 2017 році з терміну Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) видалили слово syndrome, залишивши Asthma-COPD overlap (ACO), підкреслюючи тим самим поєднання двох окремих нозологій – астми і ХОЗЛ.

На перший погляд, немає жодної необхідності виокремлювати «перехрест астма / ХОЗЛ» окремим діагнозом, але це не так. Справа в тому, що «перехрест астма / ХОЗЛ» пов'язаний із тяжким перебігом, ніж БА і ХОЗЛ поодиночі, а також характеризується:

- ✓ частими загостреннями;
- ✓ низькою якістю життя;
- ✓ швидшим зниженням функції легень;
- ✓ відносною рефрактерністю до лікування;
- ✓ вищою смертністю;
- ✓ розвивається переважно в літніх пацієнтів, які часто страждають на множинні супутні захворювання, а також мають несприятливі наслідки через прийом інших препаратів;
- ✓ потребує застосування особливих терапевтичних підходів.

Згідно з останніми дослідженнями, поширеність «перехрест астма / ХОЗЛ» у загальній популяції пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями варіює від 2 до 55% (Milne et al., 2020). Така різниця

пояснюється відсутністю єдиних чітких критеріїв визначення «перехресту астма / ХОЗЛ». Особливо складно відрізнити астму від ХОЗЛ у курців і в пацієнтів літнього віку (>60 років).

Неодноразово були спроби диференціювати астму і ХОЗЛ на основі визначення рівня біохімічних маркерів. Оскільки вважається, що для ХОЗЛ характерним є нейтрофілічне запалення, а БА асоціюється з підвищеним рівнем Т2 цитокінів, діагностичний пошук проводився саме в цьому напрямі. Водночас, M.A. Fadhel і співавт. продемонстрували відсутність достовірної різниці між рівнем цитокінів мокротиння та хемокинів у хворих на ХОЗЛ й астму (рис. 1).

На сьогодні існує чимало настанов щодо діагностики «перехресту астма / ХОЗЛ», положення яких істотно відрізняються. GINA та GOLD як істотний критерій «перехресту астма / ХОЗЛ» визнають лише фіксоване обмеження потоку повітря при спірометрії.

На основі даних, представлених на останньому конгресі Європейського респіраторного товариства (ERS, 2021), лікувальна тактика в пацієнтів із діагнозом «перехрест астма / ХОЗЛ» насамперед передбачає виокремлення певних ознак захворювання, що піддаються медикаментозній корекції (підхід під назвою treatable traits). На сьогодні в пацієнтів, які мають «перехрест астма / ХОЗЛ», розрізняють ≈20 таких ознак.

Звичайно, перед тим як розпочинати лікування, ми маємо переконатися в тому, що діагноз встановлено правильно. Обов'язково необхідно виконати спірографічне дослідження з пробою на зворотність бронхіальної обструкції (проба з бронхолітиком). Якщо спостерігається незворотна чи малозворотна бронхіальна обструкція, є підстави запідозрити ХОЗЛ. З метою встановлення діагнозу «перехрест астма / ХОЗЛ» необхідно виявити ознаки астми. Зазвичай це підвищення рівня еозинофілів у крові чи мокротинні пацієнта. Сучаснішим методом діагностики еозинофілічного запалення є визначення рівня оксиду азоту (NO) у видихуваному повітрі. При поєднанні ознак астми та ХОЗЛ ми маємо повне право встановити діагноз «перехрест астма / ХОЗЛ».

Лікування таких пацієнтів слід розпочинати з призначення комбінації ІКС та β<sub>2</sub>-агоніста тривалої дії (БАТД). Результати нещодавніх досліджень продемонстрували вищу ефективність потрійної терапії, що передбачає включення до схеми лікування М-холінолітика тривалої дії (МХТД). Комбінація ІКС/БАТД/МХТД значно поліпшує функцію легень порівняно з подвійною терапією ІКС/БАТД і має подібний профіль безпеки (рис. 2).

Підготував В'ячеслав Килимчук





Т.Г. Березна, к. мед. н., доцент кафедри дитячих хвороб ННІ ПО «Івано-Франківський національний медичний університет»

# Персоніфікований підхід до лікування гострих бронхітів у дітей: міфи чи практика, що заснована на доказах?

Патологія бронхолегеневої системи в дітей, зокрема гострі бронхіти (ГБ), є однією з 5 найпоширеніших причин звертання пацієнтів по амбулаторну допомогу. ГБ у будь-якому періоді дитинства найчастіше має вірусну етіологію. Незважаючи на чинні прості й чіткі рекомендації щодо лікування бронхітів, реальна клінічна практика показує різноманітні, часто необґрунтовані, підходи з поліпрагмацією до ведення таких пацієнтів. Особливо важливим є поширена практика призначення антибіотиків (АБ). Окрім побічних ефектів вони призводять до зростання проблеми антибіотикорезистентності, яку сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розцінює як загрозу національній безпеці.

**Ключові слова:** діти, гострі респіраторні інфекції, бронхіт, небулайзери, декаметоксин.

У керівництвах Американської академії педіатрії, Британського торакального товариства та ін. з лікування гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) верхніх і нижніх дихальних шляхів лікувальна тактика залежить від вираженості симптомів, віку, загального стану здоров'я, тяжкості перебігу захворювання. Проте однаковими є вимоги дотримання температурного режиму, вологості повітря і корекція водного балансу [27].

## Три режимних завдання в лікуванні ГРІ та ГБ

### 1. Оптимізація фізичних параметрів повітря.

Чисте прохолодне зволожене повітря в приміщенні, де перебуває хвора дитина, — це обов'язкова умова оптимального перебігу ГРІ (оптимальні фізичні параметри — температура 17-19 °С, вологість — 75-90%).

### 2. Режим харчування.

Абсолютно неприпустиме примусове годування.

• Рацион — легкозасвоювані вуглеводи.

• Зменшення об'єму одного годування за рахунок збільшення кількості прийомів їжі.

### 3. Регідратація.

• Збільшення добового об'єму рідини в 1,5-2 рази.

• Температура рідини — кімнатна.

Критеріями ефективної регідратації є: вологість слизових оболонок і шкіри, ефективний діурез, нормалізація температури тіла і частоти серцевих скорочень.

Британське торакальне товариство, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 7 лютого 2019 р. оприлюднило клінічну настанову «Гострий кашель: призначення антимікробних засобів» (NG120) [25]. Ця рекомендація визначає стратегію призначення антимікробних препаратів для лікування гострого кашлю, пов'язаного з інфекцією верхніх дихальних шляхів або ГБ, у дорослих, осіб молодого віку та дітей. Вона спрямована на обмеження використання АБ і зниження резистентності до них (рис. 1, 2) [25].

Зазвичай АБ в разі ГРІ та ГБ не призначають. Оскільки в їхній етіології провідне значення мають віруси, актуальним є пошук етіотропного лікування ГРІ із використанням препарату з противірусним і антибактеріальним спектром. Декаметоксин являє собою четвертинну амонієву сполуку, що належить до поверхнево-активних речовин, які розчиняються у воді і мають антисептичні властивості. У клінічній практиці декаметоксин використовують для небулайзерної терапії у формі стерильного розчину в небулах під торговою назвою Декасан® виробництва фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм» (Україна). Декаметоксин внесений до електронної бази даних хімічних сполук і сумішей PubChem, яка існує з 2004 року, належить Національному центру біотехнологічної інформації США (NCBI) і є підрозділом

Національної медичної бібліотеки США (PubMed) [26].

У керівництвах Європейського респіраторного і Британського торакального товариств перевагу в способі доставки ліків надано небулайзеру (рівень доказовості ІА) [11, 23, 24, 28] завдяки тому, що:

• небулайзерна терапія — це таргетна терапія, тобто введення препарату в «мішень — збудник у дихальних шляхах»;

• будь-яка речовина, яку введено в дихальні шляхи, діє вдвадцять швидше, ніж при пероральному прийомі;

• за необхідності можливе використання високих доз препарату і досягнення ефекту за короткий проміжок часу;

• є можливість застосування в будь-якому віці — не потребує додаткових зусиль для виконання процедури;

• відсутня необхідність синхронізації глибокого вдиху і застосування пристрою, як при використанні дозованих інгаляторів;

• дає можливість застосовувати лікарські засоби без системних побічних ефектів;

• це неінвазивний метод, який не чинить травмального впливу на психіку (передусім дитячу).

Перше повідомлення про антисептичні властивості декаметоксину з'явилося 28 травня 1881 р., коли в «Британському медичному журналі» доктор медицини J.G. Sincler Coghill написав про результати лікування пацієнтів із пульмонологічними захворюваннями за допомогою інгаляцій

розчином декаметоксину («Antiseptic inhalation in pulmonary affections»).

**Спектр дії декаметоксину.** Антимікробний спектр декаметоксину вивчався на 350 штаммах мікроорганізмів [5]. У дослідженнях доведено, що декаметоксин має широкий спектр дії:

• бактерицидний — на грампозитивні (стафілококи, стрептококи, коринебактерії, капсульні бактерії) і грамотрикативні мікроорганізми (синьогнійна паличка, ешерихії, сальмонели, шигели, клебсієли, вібріони);

• фунгіцидний — на дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів (аспергіли, пеніцили);

• протипротозойний — на трихомонади, лямблії;

• віруліцидний — на складні ліпофільні віруси грипу А, В, простого герпесу, вірус везикулярного стоматиту, ВІЛ, віруси гепатиту) [5, 13, 17, 19-21];

• чинить виражену віруліцидну дію на SARS-CoV-2 (коронавірус; див. Інструкцію для медичного застосування);

• руйнує екзотоксини бактерій і знижує адгезію коринебактерій, сальмонел, стафілококів [15].

Декаметоксин виявляє бактерицидну дію щодо стафілококів у концентрації 0,9 мкг/мл. Фекальний стрептокок гине при концентрації декаметоксину в препараті 3,9 мкг/мл. Родина

Продовження на стор. 16.

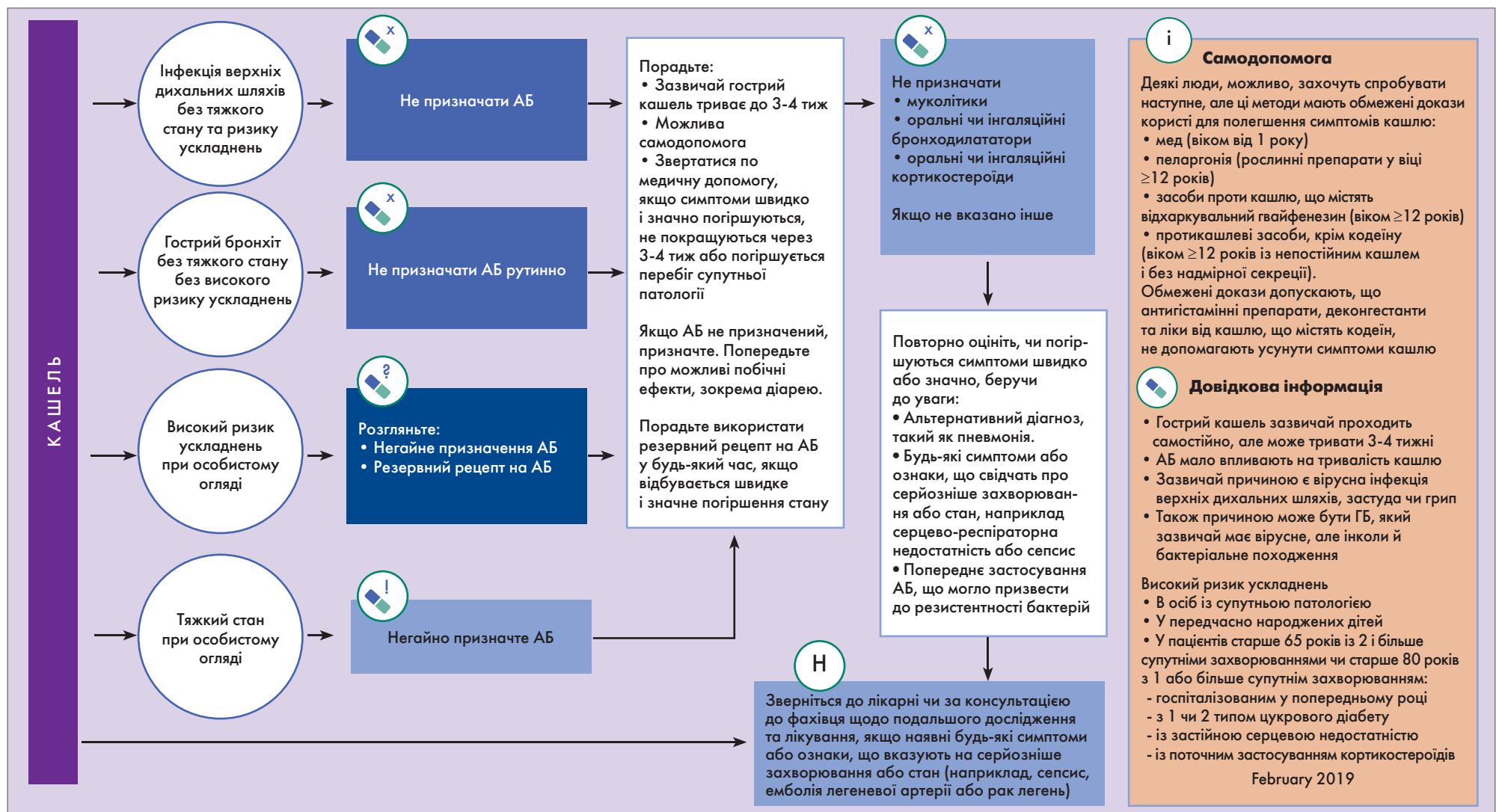


Рис. 1. Ведення пацієнтів із кашлем і ГБ



# Персоніфікований підхід до лікування гострих бронхітів у дітей: міфи чи практика, що заснована на доказах?

Продовження. Початок на стор. 15.

Вибір АБ: дорослі віком ≥18 років		Вибір АБ: діти і молоді люди до 18 років	
АБ	Доза і тривалість курсу	АБ	Доза і тривалість курсу
Перший вибір			
Доксициклін	200 мг у перший день, потім 100 мг 1 раз на добу протягом 4 днів (5-денний курс)	Амоксицилін	від 1 до 11 міс: 125 мг тричі на добу протягом 5 днів від 1 до 4 років: 250 мг тричі на добу протягом 5 днів від 5 до 17 років: 500 мг тричі на добу протягом 5 днів
Альтернатива першого вибору			
Амоксицилін	500 мг тричі на добу протягом 5 днів	Кларитроміцин	Від 1 міс до 11 років: До 8 кг, 7,5 мг/кг двічі на добу протягом 5 днів від 8 до 11 кг, 62,5 мг двічі на добу протягом 5 днів від 12 до 19 кг, 125 мг двічі на добу протягом 5 днів від 20 до 29 кг, 187,5 мг двічі на добу протягом 5 днів від 30 до 40 кг, 250 мг двічі на добу протягом 5 днів від 12 до 17 років, 250 мг до 500 мг двічі на добу протягом 5 днів
Кларитроміцин	250 мг до 500 мг двічі на добу протягом 5 днів	Еритроміцин	від 1 міс до 1 року: 125 мг 4 рази на добу, 250 мг двічі на добу протягом 5 днів від 1 до 7 років: 250 мг 4 рази на добу, 500 мг двічі на добу протягом 5 днів від 8 до 17 років: 250 мг до 500 мг 4 рази на добу чи від 500 мг до 1000 мг двічі на добу протягом 5 днів
Еритроміцин	250 мг до 500 мг 4 рази на добу чи 500 мг до 1000 мг двічі на добу протягом 5 днів	Доксициклін	12 до 17 років: 200 мг першого дня, потім 100 мг раз на добу протягом 4 днів (5-денний курс)
Дивитись Британський національний формуляр (БНФ) для відповідного застосування у певних групах населення, порушення функції печінки, нирок, вагітність і годування груддю. Дози, які вводять усередину, з використанням ліків із негайним вивільненням, якщо не зазначено інше. Доксициклін не рекомендується призначати вагітним і вірогідно вагітним (БРФ, December 2018). Для лікування вагітних треба віддавати перевагу амоксицикліну та еритроміцину		Дивитись БНФ для відповідного застосування в певних групах населення, наприклад печінкова і ниркова недостатність. Вікові діапазони застосовують у дітей із середньостатистичними фізичними даними і на практиці потрібно враховувати також інші фактори, такі як тяжкість стану та фізичні параметри дітей того ж віку. Наведені дози ліків для перорального прийому, що негайно вивільняються, якщо не зазначено інше. У вагітних потрібно віддавати перевагу амоксицикліну або еритроміцину. Доксициклін не рекомендується призначати молодим вагітним, а можливість вагітності потрібно враховувати в молодих жінок дитородного віку. (БНФ для дітей December 2018)	

Під час виконання своїх обов'язків професіонали і практики мають керуватися цією інструкцією, а також враховувати індивідуальні потреби та цінності своїх пацієнтів або людей, які звертаються по допомогу. Враховувати всі обставини після консультації з пацієнтами, їхніми родинами та опікунами

Рис. 2. Вибір АБ для лікування кашлю і ГБ

Ентеробактерії виявилися найчутливішими до концентрації 15,6 мкг/мл. Протей і сальмонели гинуть за концентрації декаметоксину 7,8 мкг/мл. Для досягнення бактерицидного ефекту на спороутворювальну форму *Bacillus anthracoides* достатньо 0,2 мкг/мл препарату. Фунгіцидний ефект на гриби роду *Candida* забезпечує концентрація 7,8 мкг/мл [15].

У концентрації 0,2 мг/мл чинить виражену віруліцидну дію на SARS-CoV-2, який спричинює коронавірусну хворобу COVID-19, за умови тривалості експозиції 60 с, що виражається у зниженні інфекційного титру вірусу (див. Інструкцію для медичного застосування).

Механізм дії декаметоксину полягає в деструкції та підвищенні проникності мікробної стінки, інактивації екзотоксину, пригніченні синтезу білка виключно в клітинах бактерії-збудника. Особливість дії препарату заснована на його здатності з'єднуватися з ліпідними структурами, порушувати проникність клітинної мембрани – це призводить до порушення гомеостазу всередині клітин, що зумовлює лізис останніх. Вибірковість дії препарату проявляється у відсутності впливу на клітини людського організму. Це пояснюється тим, що стінка бактеріальної клітини складається з коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються під впливом декаметоксину, тоді як довгі ліпідні ланцюжки клітин людини не зазнають впливу його молекул. Для препарату характерний місцевий ефект, що обмежується поверхнею шкіри і слизових оболонок, він не всмоктується і не чинить системної дії на організм [3, 4, 10].

Важливою властивістю декаметоксину є повільне утворення стійких форм мікроорганізмів у разі тривалого застосування і відсутність потреби збільшення ефективних концентрацій препарату. Декаметоксин потенціє дію різних груп АБ (цефалоспоринов,

карбапенемів, аміноглікозидів, фторхінолонів, поліміксину) [5, 14].

Встановлено, що декаметоксин у 128 разів потенціє антибактеріальну дію β-лактамів на резистентні штами стафілокока і знищує плазмиди резистентності, що запобігає появі та поширенню антибіотикорезистентності (рис. 3) [18].

Особливу увагу заслуговує віруліцидний вплив декаметоксину. Протівірусні властивості препарату вивчали в межах планових науково-дослідних робіт лабораторії біохімії Одеського науково-дослідного інституту вірусології та епідеміології ім. І.І. Мечникова «Дослідження протигрипозної та протигерпетичної ефективності деяких офіційних препаратів (амбен, унітіол, етоній, декаметоксин) для обґрунтування їх застосування у терапії масових вірусних інфекцій», «Обґрунтування розширення показань до застосування деяких препаратів як протівірусних засобів» і лабораторії хіміотерапевтичних та імунобіологічних препаратів Українського науково-дослідного протичумного інституту ім. І.І. Мечникова «Дослідження антивірусної дії нових перспективних сполук та удосконалення деяких імунобіологічних препаратів», «Розробка імунобіологічних препаратів та дослідження антивірусних властивостей хіміопрепаратів». Механізм дії реалізується через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки складних вірусів [2]. Декаметоксин гальмує процес утворення вірус-специфічних внутрішньоядерних включень у культурі клітин, що свідчить про можливий вплив препарату на такі стадії репродукції вірусу, як проникнення в клітину та реплікація вірусної нуклеїнової кислоти, що пояснюється хімічною природою декаметоксину, який є поверхнево-активною речовиною [21]. У таблиці наведено

результати дослідження віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних тест-вірусів. Декаметоксин у вигляді 0,02% розчину є ефективним препаратом щодо складних респіраторних вірусів, зокрема вірусу грипу, проте не чинить віруліцидної дії на прості віруси [22].

Дослідження з вивчення ефективності декаметоксину в пацієнтів із коронавірусним бронхітом довели, що для досягнення чіткої вираженої віруліцидної активності щодо прототипного штаму коронавірусу необхідна концентрація 200 мкг/мл препарату, яка забезпечує повну інактивацію 100-1000 інфекційних доз вірусу за умови 30-хвилинної експозиції без проявів цитотоксичної дії [1, 6, 7, 10].

За результатами проведених вірусологічних і клінічних досліджень на базі ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» колективом авторів під керівництвом доктора медичних наук, професора О.Я. Дзюблика (2020) була встановлена віруліцидна активність декаметоксину в концентрації 41,8-62,5 мкг/мл (0,004-0,006% розчин) по відношенню до коронавірусів, серед яких стійких до препарату штамів виявлено не було [8-10, 12].

**Спектр застосування декаметоксину.** Широкий спектр дії декаметоксину дає можливість використовувати його в різних галузях медицини, де він довів свою ефективність.

• Декаметоксин успішно застосовувався в лікуванні хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми. Було доведено, що

додавання декаметоксину до базисної терапії в таких пацієнтів сприяло зменшенню інтоксикаційного синдрому (швидше на 2,6 дня проти контрольної групи) і швидшому (у середньому на 1-2 дні) зникненню субфебрилітету, рясного потовиділення і головного болю порівняно з контролем. Водночас спостерігали швидше зменшення симптомів астми в денний і нічний час, а також потреби в бронхолітиках. Частота бактерійних ускладнень у пацієнтів, які отримували декаметоксин, зменшилася на 23,1%, що було у 2,3 раза рідше, ніж у контрольній групі. Декаметоксин не чинив негативного впливу на показники зовнішнього дихання, добре переносився, побічних ефектів не спостерігали [3, 22].

• Додаткове інгаляційне застосування декаметоксину в комплексному лікуванні пацієнтів з інфекційним загостренням хронічного бронхіту дало можливість зменшити вираженість і тривалість (у середньому на 1-2 дні) проявів інтоксикаційного синдрому і катаральних проявів, скоротити тривалість інфекційного загострення хронічного бронхіту в середньому на 1,6 дня, середню тривалість застосування АБ на 2,1 дня, що дало змогу уникнути невиправданого призначення АБ у лікуванні нетяжкого перебігу інфекційного загострення хронічного бронхіту [5, 9].

• Доведено ефективність інгаляційного застосування антисептичного лікарського препарату на основі декаметоксину в профілактиці й лікуванні інфекційних ускладнень

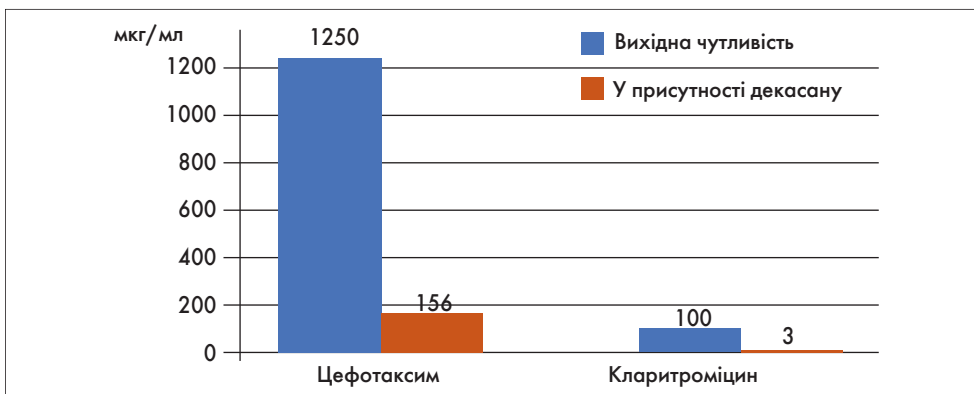


Рис. 3. Вплив субантибіотичних доз препарату Декасан® на чутливість стафілококів до цефотаксиму і кларитроміцину

Тест-вірус	Початковий інфекційний титр тест-вірусу Іg ТЦД <sub>50</sub> /0,1 мл	Інфекційний титр вірусу після контакту з розчином декаметоксину впродовж:			Результат інактивації тест-вірусу
		5 хв	10 хв	30 хв	
Вірус грипу людини А/Київ/2008/ (H1N1)	3,0	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус грипу людини (А)/Панама/2007/99 (H3N2)	4,5	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус везикулярного стоматиту штам Індіана	4,0	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Аденовірус людини	4,0	4,0	4,0	4,0	Відсутність інактивації
Вірус поліомієліту 2 типу штам Себіна (P712(ch-2ab))	5,0	5,0	5,0	5,0	Відсутність інактивації

Примітка. ТЦД<sub>50</sub> – тканинна цитопатогенна доза, що спричиняє загибель 50% клітин моношару.



із боку органів дихання у хворих віком 12-18 років із критичними станами (основна група), якщо порівняти з групою, яка не отримувала небулізацію декаметоксину (група контролю). У пацієнтів, що отримували Декасан®, на 48-72-гу год штучної вентиляції легень відбувається поступове покращення: у 3,4 раза – показників динамічного комплаєнсу, у 2,4 раза – резистентності легень. У пацієнтів основної групи зазначалося раннє (на 3-тю добу) зниження абсолютної кількості мікроорганізмів у  $10^4$  разів в 1 мл трахеобронхіального секрету в порівнянні з вихідним рівнем мікробної колонізації та повна ерадикація збудників інфекційних ускладнень із боку дихальних шляхів через 14 днів ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів, які додатково отримували небулізований Декасан®, спостерігалася суттєва зміна якісного бактерійного складу дихальних шляхів, монокультури (61,11%) переважали вже на 7-му добу, на противагу контрольній групі, де переважали асоціації мікроорганізмів (93,33%). Зменшення кількості грамнегативних мікроорганізмів в аспіраті дихальних шляхів хворих, що отримували Декасан®, відносно вихідних показників ( $r$ -Pearson=0,893) зазначалося на 7-му добу лікування [14].

• У порівняльному ретроспективному когортному контрольованому дослідженні у дітей віком від 1 міс до 18 років доведено ефективність профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній (ВАП) за допомогою небулайзерних інгаляцій антисептичних та антибактеріальних засобів [16]. У дослідженні взяли участь 57 дітей, що потребували інвазивного респіраторного підтримання. Дітей було поділено на 2 групи: 1-ша група ( $n=31$ ) – діти з потребою в інвазивному респіраторному підтриманні понад 3 дні – з першої доби після проведення інтубації трахеї вони отримували за допомогою небулайзера 0,02% декаметоксин і/або аміноглікозид (амікацин/тобраміцин). 2-га група ( $n=26$ ) – діти з потребою в інвазивному респіраторному підтриманні понад 3 дні – не отримували профілактику ВАП за допомогою небулайзера.

У дітей основної групи зазначений значуще менший відсоток розвитку ВАП (у 3 хворих – 9,7%) проти контрольної групи (у 12 хворих – 46,2%). У дітей, які для профілактики ВАП отримували Декасан®, спостерігали значне зменшення кількості виділених культур мікроорганізмів при дослідженні вмісту трахеобронхіального дерева на 3-тю добу (16 в основній групі проти 26 у контрольній). У дітей основної групи спостерігали відтермінування початку розвитку ВАП на пізніший період (на 25-ту добу проти 18 – у контрольній).

Доведена ефективність місцевого застосування декаметоксину в комплексному лікуванні пацієнтів гінекологічного профілю в разі гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони) і ЛОР-органів, для профілактики і лікування інфекційних гнійно-запальних ускладнень у хворих із тяжкою термічною травмою, а також під час виконання абдомінальних оперативних втручань [13].

Важливим, особливо в педіатричній практиці, є питання безпеки, хорошої переносимості препарату. Токсичність і побічні ефекти декаметоксину ґрунтовно вивчено в досліджах на тваринах і клінічній практиці. За допомогою методу обліку хромосомних аберацій шляхом реєстрації видимих структурних порушень хромосом у клітинах кісткового мозку мишей на стадії метафази встановлено, що декаметоксин не чинить мутагенної дії. У досліджах на тваринах препарат не спричиняв порушень репродуктивної функції самців і самок, не виявляв ембріолетальної дії, не чинив негативний вплив на розвиток потомства. У декаметоксину відсутня токсична дія на гуморальну і клітинну імунну відповідь у мишей за результатами тестів реакції гіперчутливості сповільненого типу й за кількістю антитілоутворювальних клітин у селезинці, титрів гемоглобінів у сироватці крові [5].

Декаметоксин у концентрації, що застосовується в Декасані, не має токсичної

дії. Підігрівання препарату до  $38\text{ }^\circ\text{C}$  перед застосуванням підвищує ефективність його дії. У разі запальних явищ і подразнення шкіри препарат потрібно розводити дистильованою водою у співвідношенні 1:1 або 1:2. У зв'язку з відсутністю всмоктування передозування не спостерігається. Серед відомих побічних реакцій, що відображені в інструкції до препарату, у деяких пацієнтів можливий розвиток підвищеної індивідуальної чутливості. У таких осіб після застосування препарату можлива поява висипань на шкірі, печіння, сухості, свербіжу та інших місцевих алергічних реакцій, при ендобронхіальному введенні може з'являтися відчуття жару за грудниною, що минає через 20-30 хв після закінчення процедури [13].

Незважаючи на 140-річну історію досвіду використання декаметоксину в медичній практиці, до сьогодні виникають необґрунтовані, недоведені твердження, які потребують пояснення:

### Міф 1. Декаметоксин негативно впливає на тканину слизових оболонок – «випаює слизову».

Згідно з інструкцією до препарату декаметоксин селективний щодо мікроорганізмів і не руйнує клітини організму людини. Препарат з'єднується з ліпідними структурами виключно бактеріальної клітини, порушує проникність клітинної мембрани, що призводить до порушення гомеостазу всередині клітин і лізису, оскільки стінка бактеріальної клітини складається з коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються під впливом декаметоксину, тоді як довгі ліпідні ланцюжки клітин людини не зазнають впливу його молекул [13, 26].

### Міф 2. Декаметоксин всмоктується через слизові та раневі поверхні і чинить системний вплив.

Для згаданого препарату характерний місцевий ефект, що обмежується поверхнею шкіри і слизових оболонок, він не всмоктується і не чинить системної дії на організм [13, 26].

### Висновки

- ✓ Гострі респіраторні вірусні інфекції – найчастіша причина розвитку бронхітів у дітей.
- ✓ Антибактеріальна терапія не рекомендована для рутинного лікування ГБ.
- ✓ Інгаляційна терапія за допомогою небулайзерів забезпечує вдвадцятьох швидший ефект від лікування в порівнянні з пероральними засобами.
- ✓ Застосування розчину Декасан® для небулайзерної терапії дає можливість уникнути невиправданого призначення АБ у разі нетяжкого перебігу інфекцій респіраторного тракту. Комбіноване застосування АБ із Декасаном зменшує ризики невдачі монотерапії АБ і частоту антибіотикорезистентності.
- ✓ Застосування інгаляційного антисептика Декасан® має наукове обґрунтування, препарат довів свої ефективність і безпеку в лікуванні інфекцій респіраторного тракту.

Список літератури – у редакції.



## ДЕКАСАН® В КОНТЕЙНЕРАХ

### ІНГАЛЯЦІЙНИЙ АНТИСЕПТИК

### ! ВНЕСЕНО ЗМІНИ В ІНСТРУКЦІЮ:

Дослідження *in vitro*, підтвердило, що декаметоксин чинить виражену віруцидну дію по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 (коронавірусу)

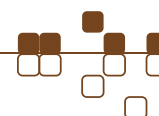


## ІНГАЛЯЦІЙНА ПРОТИДІЯ ВІРУСАМ ТА БАКТЕРІЯМ

### СТИСЛА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДЕКАСАН® В КОНТЕЙНЕРАХ

**Склад:** діюча речовина: декаметоксин; 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфекційні засоби. Код АТХ D08A. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Декаметоксин має виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів (аспергілі, пеніцилі), протистоцидну дію на трихомонади, лямблії, віруцидну дію на віруси. Високоактивний відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Ст йкі до декаметоксину форми при тривалому застосуванні утворюються повільно і в незначній кількості. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації подібні до його бактерицидних (фунгіцидних), віруцидних, протистоцидних концентрацій. У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Дослідження *in vitro*, що було проведено на культурах клітин VeroE6, підтвердило що декаметоксин у концентрації 0,2 мг/мл чинить виражену віруцидну дію по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 (коронавірусу), який спричинює коронавірусну хворобу COVID-19, при тривалості експозиції в 60 секунд, що виражається у зниженні інфекційного титру вірусу. **Фармакокінетика.** Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та рановою поверхнею. **Показання.** Показаний при абсцесі легень, бронхоектатичній хворобі, кістозній гіпоплазії легень, ускладненій нагноюванням, хронічному бронхіті у фазі загострення, хронічному тонзиліті, ангіні, носійстві стафілококів та дифтерійних паличок, виразковому коліті, парапроктиті. **Протипоказання.** Індивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування.** Декаметоксин у концентрації, що застосовується в Декасані®, не має токсичної дії. Тривале застосування Декасану не спричиняє жодних токсичних реакцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках у деяких пацієнтів можлива підвищена індивідуальна чутливість. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108, тел. (044) 281-01-01. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 22.12.2016, ЗМІНИ ВНЕСЕНО від 11.01.2022

ЮРІЯ-ФАРМ  
www.uf.ua





# Проблема хронічної кропив'янки

## Частина 1: епідеміологія, імунопатогенез, супутні захворювання, якість життя та підходи до лікування

**Хронічна спонтанна (ідіопатична) кропив'янка (ХСК)** – це захворювання, яке характеризується появою пухирів, ангіоневротичного набряку (АНН) або обох симптомів впродовж понад 6 тиж; вражає 1-2% світової популяції. Частіше спостерігається в жінок і є значним тягарем, який ускладнює життя пацієнта, перешкоджає повсякденній рутинній діяльності, часто пов'язане із супутніми психічними розладами (депресією, тривогою) [1-2]. Середні щорічні прямі й непрямі витрати на ХСК у США оцінюють у 244 млн доларів, водночас витрати на ліки становлять 62,5%, на тимчасову непрацездатність – 15,7% загальних витрат [3]. Хоча патогенез ХСК досі не повністю вивчений, за останні роки було здійснено важливі досягнення щодо патофізіології захворювання [4].

**Ключові слова:** ангіоневротичний набряк, хронічна індукована кропив'янка, хронічна спонтанна кропив'янка, антигістамінні препарати, омалізумаб.

Вважають, що ХСК є хронічним запальним захворюванням шкіри, у розвиток якого залучені різні клітини й медіатори запалення. Ці відкриття дали можливість віднайти точні й індивідуальні підходи до лікування цієї складної патології.

Учені досліджують імунологічні шляхи, які беруть участь у патогенезі ХСК; пропонують нові терапевтичні підходи, націлені на специфічні молекулярні мішені. У 2012 р. WAO (Всесвітня організація алергії) опублікувала погоджувальний документ щодо діагностики й лікування ХСК. З часу публікації цього документа відбувся прогрес у розумінні патогенезу хронічної кропив'янки (ХК), був накопичений достатній досвід для застосування біологічних препаратів, переважно омалізумабу, у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання. З цих причин WAO вирішила розпочати оновлений огляд цієї статті, орієнтований на лікарів загальної практики в усьому світі, який містить найновішу інформацію про епідеміологію, імунопатогенез, супутні захворювання, якість життя, клінічні випадки, а також лікування ХСК та хронічної індукованої кропив'янки (ХІК), у тому числі кропив'янки в особливих груп населення, як-от діти й вагітні.

### Епідеміологія, класифікація за тривалістю і пусковими механізмами. Значення реєстрів захворювання

Поширеність усіх типів кропив'янки становить менш ніж 10%, тоді як ХК розвивається лише приблизно у чверті з цих осіб [5, 6]. Точкова поширеність ХК на основі звітів про кодування в системах охорони здоров'я різних країн коливається від 0,1 до <1% в усьому світі. Наразі

точкова поширеність є найкращим методом порівняння частоти ХК між різними групами населення, але розробка з цією метою стандартизованого й практичного інструменту залишається незадоволеною потребою. Із загальної кількості пацієнтів із ХК у третини спостерігають як висипання, так і АНН, у 30-40% – лише висипання, приблизно у 10% – ізольований АНН.

Захворювання має дуже широкий спектр клінічних проявів. У приблизно половини пацієнтів відбувається самостійне видужання від хвороби, у майже 80% вона зникає безслідно впродовж року. Однак у >10% тривалість реконвалесценції становить ≥5 років.

Хвороба вражає жінок удвічі частіше, ніж чоловіків, більшість пацієнтів мають вік старше 20 років [1, 7, 14]. Поширеність серед дітей варіює від <1% до майже 5%, що, своєю чергою, залежить від методології [15-17]. У частини пацієнтів відбувається загострення хвороби під час прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Спостереження, що ХІК виявляють набагато частіше серед родичів хворих, ніж у загальній популяції, припускає наявність генетичної схильності до захворювання і в такий спосіб клінічно підтверджує зв'язок між ХІК і людським лейкоцитарним антигеном DR4 [18].

Економічний тягар зазначеної патології є чималим. У США витрати, пов'язані з ХК, досягають 2050 доларів на рік на 1 пацієнта, що позначається як на самому хворому, так і на його родині [10, 19, 20].

Аналіз економічного навантаження з використанням паритету купівельної спроможності продемонстрував більш

високі витрати на лікування та стаціонар пацієнтів у Франції – майже \$3 тис проти <\$1 тис в Італії; а втім втрата продуктивності праці була більшою в Німеччині, ніж у Франції, з >\$1000 та >\$500 відповідно.

### Класифікація за тривалістю і тригерами

ХК зазвичай класифікують відповідно до тригерів і відомостей про ознаки й симптоми захворювання [6, 22, 23]. ХСК спостерігається набагато частіше (ХІК – лише у 15% хворих на ХК), однак у приблизно 75% хворих констатують наявність обох форм кропив'янки (табл. 1) [24-23].

### Важливість створення реєстрів захворювання

У наданні медичної допомоги відбувся значний прорив, починаючи з прийняття рішень, які базуються переважно на набутому досвіді, до використання доведених і підтверджених процедур і втручань, які становлять основу доказової медицини [34]. Розробка рекомендацій також є частиною цього прориву, оскільки комісії з рекомендацій збирають і оцінюють опубліковані наукові дані та на основі їх загальної оцінки надають рекомендації [35].

Однак дані, отримані від реальних пацієнтів, є основою реєстрів, які, своєю чергою, є ключовими інструментами для визначення політики охорони здоров'я, вивчення природної історії та великої кількості змінних і для проведення клінічних досліджень. Використання панелей рекомендацій і реєстрів пацієнтів сприяє покращенню догляду за пацієнтами [36].

Реєстри в алергології дали дослідникам можливість отримувати дійсні дані, недоступні за допомогою інших методологій [36]. Тому використання таких реєстрів для ХК є неоціненним.

Онлайн-реєстр ХК, ініційований дослідниками і керований науковцями, доступний на [www.urticaria-registry.com](http://www.urticaria-registry.com).

Реєстри надають корисну інформацію не лише для перегляду випадків із пацієнтами, а й щодо конкретних захворювань, якщо вони спричинені справжніми збудниками чи виникли внаслідок незначних супутніх чинників.

### Імунопатогенез, ендотипи, біомаркери, прогностичні фактори

**Ендотипи**  
Кропив'янку можна розділити на 3 клінічні фенотипи залежно від її тривалості (гостра або хронічна) та наявності чи відсутності тригерів (індукована чи спонтанна). ХСК, відома раніше як хронічна ідіопатична кропив'янка, належить до рецидивної, що триває більш ніж 6 тиж і виникає за відсутності тригера встановленої етіології (рис. 1). Кропив'янку завжди вважали хворобою, причиною якої є активовані мастоцити (проте сьогодні відомо, що в її розвитку має значення порушення регуляції не лише цих клітин, а й базофілів з їх подальшою активацією і дегрануляцією), а також інші клітини, наприклад еозинофіли, Т- і В-лімфоцити, епітеліальні та ендотеліальні клітини.

Мастоцити, розташовані в тканинах, можуть бути активовані декількома тригерами, зокрема імунологічними, що акцентує увагу на їх ролі у здійсненні природженої імунної відповіді на подразники шкіри і слизових оболонок.

Дегрануляція мастоцитів може бути зумовлена активацією кількох мембранних білків у результаті перехресного реагування на алергени, які розпізнаються молекулами IgE, фіксованими до високоафінних рецепторів на мембрані.

На мембрані мастоцитів розташована велика кількість інших рецепторів, які також можуть активувати ці клітини, наприклад C5aR – рецептор до анафілотоксинів системи комплементу (C5a), CRTh2 до PGD2, MRGPRX2 до нейропептидів (як-от речовина P) або протеази й катіонних білків (таких як MBP і ECP), cKit до фактора стовбурових клітин (SCF), важливі рецептори цитокінів, наприклад IL-4Ra і TSLP-R, різні типи TLR для розпізнавання PAMP і DAMP, а також деякі інгібувальні рецептори, такі

Тип ХІК		Частота (% від загальної кількості випадків ХК)	Джерело
Фізичні	Симптоматичний дермографізм	2-28,5%	[24-26]
	Холодова кропив'янка	2-13,4%	[24, 26, 27]
	Теплова кропив'янка	Невідомо	[28-30]
	Сонячна кропив'янка	<0,4%	[31]
	Вібраційна кропив'янка	Невідомо	[23, 30]
	Кропив'янка сповільненого типу від тиску	7,3-37%	[24, 26]
Інші види кропив'янки	Холінергічна кропив'янка	5-11%	[26, 30]
	Аквагенна кропив'янка	0,4%	[24]
	Контактна кропив'янка	Невідомо	[23, 32]

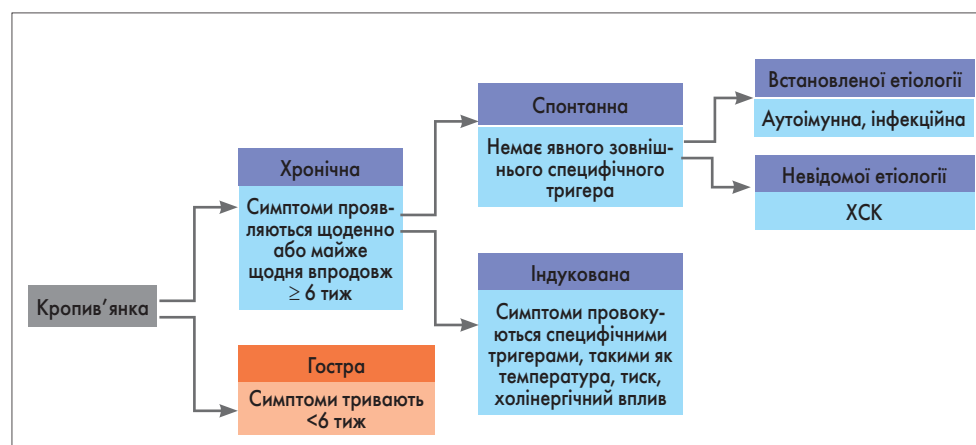


Рис. 1. Класифікація кропив'янки







## Проблема хронічної кропив'янки

# Частина 1: епідеміологія, імунопатогенез, супутні захворювання, якість життя та підходи до лікування

Продовження. Початок на стор. 18.

Таблиця 2. Поширеність супутніх захворювань у хворих на ХК

Від найпоширеніших до найменш поширених	Поширеність
Психічні захворювання - психічні розлади - емоційний дистрес (тривога, депресія та соматоформні розлади)	4,4% – депресія [48] 1,0 – психози [48] 8,53% [50] 35-65% [50] 31,61% [54]
Атопічні захворювання - алергічний риніт, алергія на ліки чи інші препарати або астма	2,9% – ринокон'юнктивіт [48] 2,5% – атопічний дерматит [48] у 4,68 раза вище в пацієнтів із ХК [49]
Захворювання ЩЗ - гіпотиреоз і гіпертиреоз	0,3% – тиреоїдит [48] у 1,9 раза вище в пацієнтів із ХК – 12,34% і 11,34% у пацієнтів із ХСК [49] 1,78% [50] 12,1-57,4% [50]
Ревматичні захворювання	0,8% – ревматоїдний артрит (РА) [48] 0,3% – системний червоний вовчак (СЧВ) [48] 0,1% – вітиліго [48] 2,48% – РА, СЧВ, псоріатичний артрит/псоріаз
Запальні захворювання	9,78% – хронічний синусит; запалення середнього вуха; періодонтит; дивертикуліт; інфекція, спричинена <i>H. pylori</i> ; пептична виразка; гепатит В
Остеопороз	2,9% [48]
Цукровий діабет	2,3% [48]
Злоякісні новоутворення - шлунок, ЩЗ і печінка (найпоширеніші види раку в пацієнтів із відділень реанімації)	у 1,37 раза вище в пацієнтів із ХК [49]
Гіпертонія	[48]
Ожиріння	[48]

Краще розуміння ролі цих біомаркерів при кропив'янці може допомогти при розробці майбутніх стратегій лікування, а також для рекомендацій щодо поточного традиційного лікування.

### Супутні захворювання при ХК

На якість життя пацієнтів значуще впливає не лише ХК, а й її зв'язок із широким спектром супутніх захворювань – аутоімунних, психічних і атопічних, які переважають саме в пацієнтів із ХК. Проте цей зв'язок є неоднозначним при поєднанні ХСК зі злоякісними новоутвореннями, серцево-судинними і шлунково-кишковими захворюваннями.

Поширеність різних супутніх захворювань, що спостерігають у хворих на ХК, наведена в таблиці 2.

### Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, при ХК

Глобальна оцінка захворювань і методів лікування має охоплювати, разом із клінічними й інструментальними дослідженнями, оцінку якості життя, пов'язану зі здоров'ям. Урахування стану пацієнта дає змогу отримати краще уявлення про вплив захворювання і методів його лікування на повсякденне життя [63]. Це особливо важливо для пацієнтів із хронічними захворюваннями – при цьому основною метою лікування є зменшення впливу захворювання на повсякденне життя і покращення суб'єктивного самопочуття.

Дані про якість життя в пацієнтів із ХСК збирали протягом останніх 20 років. Наявність перевірених анкет, як загальних, так і специфічних, а також

розробка нових спеціальних інструментів для ХСК дали можливість дослідити вплив хвороби на повсякденне життя пацієнта (табл. 3) [72-76].

### Клінічні випадки: ХСК

ХСК проявляється у вигляді ізольованого висипу в приблизно 40% пацієнтів, висипу з АНН – у 40% та ізольованого АНН – у 20% випадків, на що потрібно звертати увагу при проведенні диференційної діагностики між гістамінергічним і негістамінергічним АНН.

### Клінічний випадок 1: ХСК з АНН

Жінка, 33 роки, з 2013 р. має в анамнезі ХСК, у 2017 р. настала ремісія, але хвороба рецидивувала впродовж останніх 6 тижнів. Висип характеризувався непостійністю, великою площею ураження тіла пацієнтки – понад 90%, з оцінкою в 10 балів за ступенем тяжкості свербіж (за шкалою від 1 до 10). Оцінка активності кропив'янки за 7 днів (UAS7) охоплювала ступінь ураження висипом усього тіла (шкала 0-3) та інтенсивність свербіж (шкала 0-3), з максимальним тяжким балом 40 із 40.

Пацієнтка страждала на безсоння впродовж останніх декількох тижнів, не з'являлася на роботі, часто працювала понаднормово. Скаржилася на набряк губ та язика, що виникав щодня і був пов'язаний із кропив'янкою, на незначний дискомфорт у горлі, що супроводжувався кашлем, який визначався як вторинний унаслідок утрудненого ковтання слини через збільшення язика.

Окрім цього пацієнтка зазначила появу гулі на ступнях. Висип супроводжувався значним свербіжем, що завдавав болю і поєднувався з артралгіями й ознобом.

За 3 дні до запланованого прийому пацієнтка звернулася до центру невідкладної допомоги через дві різні скарги і щоразу отримувала короткий курс лікування глюкокортикоїдами (ГК) і дифенгідраміном, що допомогло зменшити тяжкість висипань й набряку, але щоразу, коли вона припиняла вживати ліки, симптоми

загострювалися. Жінка заперечувала будь-який зв'язок із застосуванням рецептурних або безрецептурних препаратів чи продуктів харчування. В анамнезі пацієнтки не було захворювань ЩЗ, аутоімунних хвороб або хронічних інфекцій. У сімейному анамнезі також не було ХСК або АНН. Пацієнтка зазначила загострення проявів хвороби в місцях компресії шкіри та в разі впливу низьких температур. Жінка працювала рентгенологом і на той час вигодовувала груддю 8-місячну дитину.

Під час фізикального обстеження виявлено правильну будову тіла і нормостенічний тип конституції особини жіночої статі, яка перебувала у важкому через тяжкість кропив'янки стані. Артеріальний тиск, пульс і частота дихання були в нормі. Оцінка за UAS під час візиту становила 40 балів, а контрольна оцінка тесту на кропив'янку (UCT) була 0 (шкала 0-16, при цьому 0 – абсолютно неконтрольована). Вузлики виступали над поверхнею шкіри, еритематозні із синюшним відтінком і звивистими краями, що зливалися. Нижня губа набрякла.

Лімфаденопатії та органомегалії не було, дослідження серцево-судинної та дихальної систем патології не виявило. На шкірі пацієнтки при обстеженні за допомогою дермографометра висипу виявлено не було. Температурний тест на холододу кропив'янку показав негативний результат.

На момент візиту пацієнтка приймала 60 мг преднізолону впродовж 3 днів за призначенням лікаря невідкладної допомоги, однак її стан не покращувався.

Ураховуючи хронічний перебіг захворювання, візуальний стан висипу та загальну симптоматику, а також погану реакцію хворої на пероральні ГК, було вирішено провести лабораторні дослідження для визначення рівнів швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), СРБ, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, тиреотропного гормону, автоантитіл до пероксидази ЩЗ, загального рівня IgE, індексу ХК, С3, С4, АНА, ревматоїдного фактора, загальний аналіз крові з підрахунком формених елементів, а також біопсію шкіри для встановлення клінічного діагнозу васкуліту чи аутоімунного стану, визначити біомаркери, щоб обрати оптимальні терапевтичні заходи в разі неефективності базової терапії H<sub>1</sub>-антигістамінними препаратами (АГП).

Пацієнтка отримала рекомендації повільно знижувати дозу преднізолону на 5 мг кожні 2 дні і починати приймати цетиризин у дозі 20 мг двічі на добу та монтелукаст по 10 мг на добу. Останні два препарати не є основними в міжнародних настановах, але рекомендовані Joint Task Force United States як препарати

Таблиця 3. Затверджені опитувальники для оцінки якості життя пацієнтів із ХСК

	Конкретна хвороба шкіри	Конкретна хвороба	ХСК із пухирями та АНН	ХСК лише з АНН	Рекомендації EAACI/GA <sup>2</sup> LEN/EDF/WAO	Мінімальна важлива різниця (MID)
Дерматологічний індекс якості життя	X		X	X		X
SKINDEX-29	X					
Опитувальник якості життя пацієнтів із ХК		X	X	X	X	X
Прогноз для пацієнтів із ХК		X	X	X		X
Опитувальник якості життя пацієнтів з АНН		X	X	X	X	X



другого етапу лікування кропив'янки через їхню безпеку, низьку вартість і з огляду на тяжкість перебігу кропив'янки в пацієнтів.

Тиждень потому були переглянуті результати біопсії пацієнтки і проведена процедура зняття шва. Жінка все ще зменшувала дозу преднізолону, перебіг кропив'янки був інтермітуючим з UAS7 16 і UCT 10. Біопсія показала периваскулярну інфільтрацію лімфоцитами й еозинофілами, проте ознак васкуліту виявлено не було. Лабораторні дослідження показали, що рівень СРБ становив 17,87 мг/л (норма 6), функція ЩЗ була в нормі, а також – незначне збільшення кількості лейкоцитів до  $11,7 \times 10^9/\text{л}$ , незначне збільшення рівня периферичних нейтрофілів до  $8,9 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $1,6-6,1 \times 10^9/\text{л}$ ) і низький рівень IgE – 12 кОд./л (норма –  $\leq 240$  кОд./л). Незважаючи на низький рівень IgE, у пацієнтки спостерігалася позитивна відповідь на омалізумаб. Пацієнтці рекомендовано продовжити зниження дози преднізолону, приймати раніше призначену комбінацію АГП та антилейкотрієнового препарату і прийти на консультацію через 4 тиж для подальшого обстеження.

Для оцінки наявності гіпертиреозу було призначено визначення рівнів вільних  $T_4$  і  $T_3$ , аналіз на визначення рівня СРБ було проведено повторно. Пацієнтка підписала інформовану згоду на випадок необхідності прийому омалізумабу – третього етапу терапії.

Після проведення обстеження через 4 тиж пацієнтка припинила прийом преднізолону; її стан покращився, але тяжкість кропив'янки все ще оцінювалася за UCT у 7 і за UAS7 у 18 балів. Рівні вільних  $T_3$  і  $T_4$  та СРБ були в межах норми. Був схвалений омалізумаб у дозі 300 мг, і під час візиту була введена перша підшкірна ін'єкція. Через 4 тиж пацієнтка повернулася для подальшого обстеження та другої ін'єкції. Жінка повідомила, що тяжкість кропив'янки за UCT становить 16 балів, а за UAS7 – 4 бали, загалом пацієнтка почувалася набагато краще без будь-яких побічних ефектів від ліків. Під час третьої ін'єкції через місяць пацієнтка повідомила, що тяжкість кропив'янки становила за UCT 16 балів і за UAS7 – 0 балів.

**Обговорення.** Цей випадок кропив'янки з АНН є тяжким, асоційований з ознаками, що вказували на системний процес, з огляду на характер кропив'янки та пов'язані з нею системні симптоми.

Пацієнтка отримувала преднізолон у дозі, яку поступово знижували для забезпечення кращого самопочуття, перед початком другого етапу терапії. Тестування проводили для з'ясування клінічних підозр на васкуліт або аутоімунний стан. Рівень СРБ виявився підвищеним, а скринінговий рівень ТТГ був низьким, однак подальше дослідження не виявило ознак гіпертиреозу.

Незважаючи на терапію преднізолоном і препаратами терапії другого етапу, стан пацієнтки не покращувався, тому вона була переведена на третій етап – лікування омалізумабом. Під час підготовки до початку цієї терапії в пацієнтки був визначений рівень загального IgE, оскільки низькі рівні асоціюються з повільнішою або гіршою відповіддю

на лікування. Крім того пацієнтка була обстежена на ТПО та СУ-індекс, маркер високоафінних антитіл IgG до альфа-субодиниці Fc-R1, які в разі позитивного результату також свідчать про гіршу відповідь на омалізумаб.

У пацієнтки ці тести були негативними, і згодом хвора продемонструвала відмінну та швидку відповідь на омалізумаб. Необхідно зазначити, що жінка пов'язувала АНН з кропив'янкою, яка також контролювалася за допомогою омалізумабу, як було показано в *post hoc* аналізі даних клінічних досліджень. Додатковим нюансом цього випадку було те, що пацієнтка вигодовувала груддю під час лікування високими дозами АГП та омалізумабу.

Хоча контрольованих досліджень, які б демонстрували безпеку цих препаратів у вагітних і жінок, які годують груддю, немає, міжнародні рекомендації підтримують використання зазначених методів лікування в особливих групах населення на основі довготривалого клінічного досвіду та реєстрів безпеки [22]. Крім того, використання перевірених відомостей щодо результатів, повідомлених пацієнтом, є дуже корисним для визначення контролю і прийняття рішень щодо лікування.

#### Клінічний випадок 2: ХСК без АНН

Жінка, 26 років, хворіла на ХСК з 2017 року. Саме тоді вона стала помічати появу спонтанного висипу на різних частинах тіла, переважно на руках, ногах і стегнах. Її оцінка за UCT становила 8 балів, а за UAS7 – 20 балів, але інтенсивність свербіжності була набагато нижчою, ніж площа ураження висипом. Тригерів, що спричиняли появу висипу, виявлено не було. Лікар первинної ланки нещодавно призначив їй курс преднізолону в поєднанні з димедролом, який вона застосовувала за потреби; однак висип і набряки з'являлися знову, коли вона не приймала ліки. Крім димедролу, який спричиняв у пацієнтки втому, їй також призначили монтелукаст. Але внаслідок прийому цього лікарського засобу пацієнтка страждала на нічні жажіття, тому препарат було відмінено. Пацієнтка працювала адміністративним помічником і стверджувала, що ліки заважали їй виконувати роботу.

Жінці кілька разів призначали зробити аналіз крові, у тому числі загальний аналіз крові і визначення рівня ТТГ, показники яких були в межах норми. Жодного зв'язку між ХСК і прийомом ліків чи вживанням продуктів харчування встановлено не було. Пацієнтка консультувалася в алерголога, який провів дослідження на аероалергени і харчові продукти, результати були негативними. Під час консультації був проведений фізикальний огляд, у ході якого було виявлено розсіяні еритематозні пухири на руках. АНН не спостерігали. Інших важливих висновків під час фізикального огляду зроблено не було.

У зв'язку з хронічним перебігом ХСК і чутливістю до АГП пацієнтка розпочала прийом сучасного неседативного АГП II покоління двічі на добу і запланувала повторний візит до лікаря через 4 тижні. Додаткові

обстеження не проводили. Пацієнтка прийшла на консультацію через 4 тиж і мала результати за UCT 16 балів і за UAS7 – 0. Жінка переносила ліки без побічних ефектів, якість її життя значно покращилася. Пацієнтці було рекомендовано продовжити прийом препаратів і прийти на консультацію через 3-4 місяці. Під час її третього відвідування висипання все ще спостерігались, прийом неседативного АГП II покоління зменшили до одного разу на добу.

**Обговорення.** Це відносно простий випадок ХСК, який спочатку належним чином не контролювався і не лікувався. Пацієнтка проходила курс лікування АГП I покоління, які спричинювали в жінки стомлюваність і впливали на виконання її робочих обов'язків. Крім того, алерголог провів шкірні тести з аероалергенами та харчовими продуктами, тоді як в анамнезі не було алергічного риніту, астми або харчової алергії [22].

Пацієнтка розпочала прийом неседативного АГП II покоління в дозі, що вдвічі перевищує рекомендовану FDA (другий етап терапії), яка була дуже ефективною для запобігання рецидиву кропив'янки. Цю схему лікування продовжували доти, доки не стало зрозуміло, що в пацієнтки не було пухирів, що проривалися (UAS7 = 0), після чого дозу зменшили до одного разу на добу. Жінка зазначила, що після початку лікування якість її життя і роботи значно покращилася.

#### Зверніть увагу, що:

- Рекомендації корисні для орієнтування клініцистів у відповідній оцінці й веденні пацієнтів із ХСК.
- ХСК рідко спричинюється зовнішніми чинниками.
- Перевірені відомості щодо результатів, про які повідомляють пацієнти, є цінними для оцінки тяжкості захворювання і моніторингу реакції на лікування.
- Призначення численних досліджень, у тому числі шкірних тестів з аероалергенами або харчовими продуктами, не рекомендується, якщо дані історії хвороби не є підставою для їх проведення.
- У понад 40% пацієнтів із ХСК високі дози АГП забезпечували контроль хвороби.
- Пацієнти з кропив'янкою з/без АНН реагують на омалізумаб.

#### Терапевтичні та загальні підходи до лікування ХСК і ХІК

##### Загальні підходи

Збір анамнезу пацієнта і фізикальне обстеження можуть виявити симптоми – тригери довкілля, що провокують або підсилюють прояви ХК.

При виявленні захворювання необхідно уникати або зменшувати вплив фізичних чинників, харчових продуктів, контактних речовин, емоційного стресу, ліків (як-от НПЗП, інгібітори АПФ). Також доречним є лікування супутніх інфекцій, спричинених, наприклад, *H. pylori*, а також інфекцій сечовивідних шляхів, паразитарних інвазій, стоматологічних або гінекологічних інфекцій [22]. Необхідно лікувати інші коморбідні стани, такі як аутоімунне захворювання ЩЗ, артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром [11].

До 40% пацієнтів із ХСК зазначають загострення хвороби у разі прийому

аспірину та інших НПЗП. У 10-15% пацієнтів із ХСК також спостерігається асоційована індукована кропив'янка. Унаслідок цього коморбідну індуковану кропив'янку потрібно лікувати [11].

Додатковими методами, що сприяють зменшенню свербіжності як найбільш виснажливого симптому ХК та провідної причини дискомфорту в пацієнта, є застосування фізичних методів, наприклад холодних компресів (але не в пацієнтів із холодовою кропив'янкою).

#### Висновки

Поширеність ХК серед населення коливається в межах від 0,1% до 1,0%. Якість життя пацієнтів може бути серйозно порушена, а витрати на хворобу для системи охорони здоров'я можуть бути значними. Останніми роками розуміння патофізіології цього захворювання було доволі успішним, що спонукало науковців досліджувати нові препарати, особливо біологічні, у пацієнтів із тяжкою рефрактерною кропив'янкою. У прояві симптомів беруть участь кілька типів клітин, переважно мастоцити, базофіли, еозинофіли, T- і B-лімфоцити, а також епітеліальні та ендотеліальні клітини. Припускається, що порушення регуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і аутоімунні явища відіграють важливу роль в активації мастоцитів/базофілів, що спричиняє вивільнення медіаторів запалення в шкірі, що, своєю чергою, призводить до набряків і власне АНН.

Серед скарг пацієнтів спостерігають наявність висипань (приблизно 40%), АНН (40%) або обох симптомів (20%), які в більшості хворих на ХСК не спричинені певними тригерами, хоча в деяких пацієнтів у результаті впливу зовнішніх факторів, переважно фізичних, можна було запідозрити й підтвердити діагноз ХІК.

Також доречно зазначити, що в деяких пацієнтів може спостерігатися поєднання клінічної картини ХСК і ХІК.

Нині виявлено біомаркери, які є критичними для рутинної терапії й прогнозування перебігу ХК та її відповіді на різні види лікування. Але клініцисти мають дотримуватися рекомендацій, використовувати перевірених дані, про які повідомляють пацієнти, та призначати ліки з доведеною ефективністю і безпекою. Найближчим часом для лікування тяжкої і рефрактерної форм ХК використовуватимуть нові біологічні препарати та малі молекули, які зараз перебувають на стадії досліджень.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті

M. Sanchez-Borges et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. World Allergy Organization Journal. 2021.

Переклад із англ. Дарини Павленко

Друкується в скороченому обсязі,  
повну версію дивіться:

[https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(21\)00027-2/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(21)00027-2/fulltext)



## Українські медики використовують цифрові технології для лікування пацієнтів із туберкульозом

Завдяки проєкту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні», що реалізує міжнародна організація PATH за фінансової підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), українські медики можуть використовувати цифрові технології та інноваційні підходи до підтримання в пацієнтів прихильності до лікування та покращення якості надання медичної допомоги у разі туберкульозу.

Зокрема, у рамках цього проєкту було закуплено 1500 скриньок SMART BOXes. Їх використовують для автоматизації моніторингу лікування пацієнтів на амбулаторному етапі й отримання даних у режимі реального часу, а відтак, і можливості діяти відповідно, якщо пацієнт не дотримується режиму лікування. Фактично, це пристрій, через який можуть передаватися дані про прийом ліків від пацієнта до лікаря. Лише останній має доступ до цієї інформації.

Такі скриньки надійшли у 6 регіонів: Полтавську, Черкаську, Кіровоградську, Київську, Запорізьку та Дніпропетровську області. Станом на кінець серпня понад 70 медиків пройшли навчання до використання спеціальної платформи та смартбоксів для моніторингу прихильності лікування, і нині лікарі активно залучають пацієнтів до користування приладами.

За даними платформи, рівень прихильності складає 92,43% в усіх пілотних областях. Наразі більш ніж 250 пацієнтів вже лікуються за допомогою смартбоксів.

Окрім скриньок проєкт «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні» розширює свою діяльність у сфері інновацій для організації контрольованого прийому препаратів і пропонує використовувати спеціально розроблений застосунок для смартфонів із метою відеоспостереження за прийомом препаратів (VOT – video-observed treatment).

У рамках впровадження цієї інновації в серпні фахівці проєкту провели серію віртуальних тренінгів «Відеотехнології для організації амбулаторного лікування хворих на туберкульоз: мобільний застосунок SureAdhere та платформа моніторингу прихильності». Таке навчання вже пройшли лікарі і медичні сестри з Полтавської, Черкаської, Кіровоградської та Київської областей.

Спеціальний мобільний застосунок SureAdhere використовується пацієнтами виключно для запису відео під час прийому препаратів і завантаження цього відео на спеціальну платформу для моніторингу прихильності лікування. Тільки



відповідальний медичний працівник переглядає дані на платформі і підтримує зв'язок із пацієнтом для його ефективного ведення на шляху до одужання. На цю ж платформу надходять дані з смартбоксів, і це зручно для роботи лікаря.

У планах проєкту – розширення можливостей для пацієнтів і лікарів, тому наступного року буде закуплена додаткова кількість SMART BOXes.

Важливо, що фтизіатри, які беруть участь у впровадженні цифрових технологій моніторингу прихильності, усвідомлюють функціональні можливості платформи для підтримання їх у роботі, у забезпеченні високоякісного моніторингу прихильності до лікування, у підготовці звітності.

<https://moz.gov.ua>



## Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»  
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

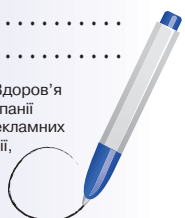
корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис .....



## Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:



## Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах? .....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»? .....

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....





Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)







# НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки <sup>1,+</sup>, <sup>2,++</sup>

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>



6 – 11 років <sup>1,+</sup>

10 МГ НА ДОБУ<sup>1</sup>

20 МГ НА ДОБУ<sup>2</sup>

Біластин однократно на добу для дітей (10 мг <sup>1,+</sup>), підлітків та дорослих (20 мг <sup>2,++</sup>)

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад.** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. + для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу<sup>1</sup>. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу<sup>2</sup>.

UA\_NIX-003-2022\_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні:  
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**