

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО ЕКСЦИПІЕНТІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. В. Зайков^{*1,2,A,C,D,F}, А. Є. Богомолов^{3,B,D,C}, Н. А. Гріцова^{1,2,B,C}, Л. В. Веселовський^{1,2,D,C,E}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна установа «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія. 2023. № 1. С. 51–62*

Cited: Asthma and allergy. 2023; 1, P. 51–62

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі — діагностиці гіперчутливості до допоміжних речовин, які надходять до складу лікарських засобів. Гіперчутливість до медикаментозних препаратів, частота розвитку якої постійно зростає у всьому світі, традиційно залишається важливою мультидисциплінарною проблемою медицини. Будь-який лікарський засіб при певних умовах може викликати розвиток реакцій гіперчутливості. Частіше в якості її етіологічних чинників розглядаються антибіотики, міорелаксанти, анестетики, нестероїдні протизапальні засоби, ацетомінофен, рентгеноконтрастні речовини, вакцини, сироватки, біологічні препарати тощо. Але при цьому рідко звертається увага на можливість розвитку гіперчутливості до допоміжних речовин (ексципієнтів), що входять до складу майже всіх лікарських засобів. В публікації розглянута можливість викликати розвиток медикаментозної алергії для таких ексципієнтів, як алергенні молекули коров'ячого молока, курячого яйця, злаків, риби, лецитин сої, лактоза желатин, молочна кислота, рослинні олії, дріжджові білки, пробіотики, карбоксиметицелюлоза, поліетиленгліколи, їх похідні тощо. На підставі аналізу численних літературних даних автори роблять висновки про те, що розвиток алергії до ексципієнтів лікарських засобів зустрічається рідше, ніж їх непереносимість, в часті якій не приймають імунологічні механізми; клінічні прояви гіперчутливості до ексципієнтів можуть коливатися від нетяжких шкірних, очних та респіраторних симптомів до небезпечної для життя анафілаксії; довести роль саме ексципієнтів у розвитку несприятливих реакцій на лікарські засоби та харчові продукти досить важко, тому алергологічна діагностика в таких випадках базується на використанні даних алергологічного анамнезу, шкірних, провокаційних та лабораторних методів дослідження, значна частина яких є невалідованими, недостатньо інформативними або взагалі нерозробленими та недоступними для практичних лікарів України; а проблема гіперчутливості до ексципієнтів лікарських засобів потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: допоміжні речовини, ексципієнти, лікарські засоби, гіперчутливість, діагностика.

Актуальність проблеми

Гіперчутливість (ГЧ) до лікарських засобів (ЛЗ), частота розвитку якої постійно зростає у всьому світі, традиційно залишається важливою мультидисциплінарною проблемою медицини [30]. Будь-який ЛЗ при певних умовах може викликати розвиток реакцій ГЧ [1, 2]. Частіше в якості етіологічних чинників ГЧ до ЛЗ розглядаються антибіотики, міорелаксанти, анестетики, нестероїдні протизапальні засоби, ацетомінофен, рентгеноконтрастні речовини, вакцини, сироватки, біологічні препарати тощо [50]. Але при цьому рідко звертається увага на можливість розвитку ГЧ до допоміжних речовин (ексципієнтів — Е), що входять до складу майже всіх ЛЗ [5, 30]. Тому саме на розкриття стану цієї проблеми буде спрямована дана публікація.

Допоміжна речовина (Е) — це будь-яка речовина лікарської форми, яка не є активним фармацевтичним інгредієнтом або готовим ЛЗ та відповідно не здійснює

фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до ЛЗ та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування (ВР України, Закон «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР). Основна мета внесення допоміжної речовини до складу ЛЗ полягає у тому, щоб покращити точне дозування продукту, полегшити всмоктування та розчинність препарату, поліпшити стабільність (подовжити термін придатності) та покращити переносимість та сприйнятливості ЛЗ пацієнтами, включаючи його зовнішній вигляд і смак. При виробництві ЛЗ використовується численний асортимент Е, і для полегшення їх вибору бажано мати чітку систематизацію останніх. Однак через різну їх природу, хімічну структуру та різноплановість впливу на властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та фармакотерапевтичні характеристики ЛЗ, різне функціональне призначення Е у виробництві ЛЗ, а також відсутність їх виробництва на підприємствах єдиної (бажано фармацевтичної) галузі ускладнюють їх чітку класифікацію. Зазвичай Е класифі-

кують за походженням (органічні, неорганічні, виділяючи синтетичні речовини), за хімічною структурою та за функціями, які вони виконують при виробництві ЛЗ, що наведено на рис. 1 і 2. Так, за походженням Е поділяють на природні (органічні та неорганічні), виділяючи в окрему групу синтетичні та напівсинтетичні. Ця група речовин характеризується високою біологічною індіферентністю, користується великим попитом у виробників ЛЗ. Проте природні допоміжні речовини (полісахариди, білки, ліпіди) швидко псуються, особливо при мікробній контамінації, що вимагає додавання консервантів, антиоксидантів тощо. Синтетичні та напівсинтетичні Е знаходять більш широке (до 70 %) випадків, порівняно з природними, застосування при виробництві ЛЗ. Цьому сприяють також їх доступність, стабільність, вища ефективність та можливість отримувати селективно бажані властивості. За хімічною структурою Е є низько- та високомолекулярними сполуками, що мають молекулярну масу не менше 10 000 і здатні утворювати розчини різної в'язкості залежно від концентрації або мають поверхнево-активні властивості [6]. До складу ЛЗ, як правило, надходить одночасно декілька різноманітних за хімічними та функціональними властивостями Е, що підвищує ризик розвитку реакцій ГЧ. Так, наприклад, одна пероральна форма ЛЗ може містити до 9 різноманітних Е, що підвищує ризик розвитку реакцій ГЧ при прийомі відповідних препаратів [49].

Існують різні думки про роль Е у розвитку тих чи інших реакцій ГЧ. Так, більшість фахівців вважають, що Е, швидше за все, сприяють розвитку непереносимості, ніж справжньої алергічної реакції [57]. Так, вони є

достатньо рідкісною причиною розвитку негайних або відстрочених реакцій, пов'язаних з ЛЗ [11, 19, 58]. Хоча відстрочені реакції дійсно пов'язані з деякими Е (наприклад, пропіленгліколем), але найбільш серйозною реакцією є небезпечна для життя анафілаксія, розвиток якої може бути зумовленим ПЕГ і карбоксиметилцелюлозою у складі ін'єкційних форм кортикостероїдів або певних вакцин, наприклад, для профілактики розвитку COVID-19 [18, 53, 58]. Крім того, карбоксиметилцелюлоза, яка була визнана причиною розвитку анафілаксії, присутня в багатьох харчових продуктах, за рахунок чого пацієнти можуть сенсibilізуватися до цієї речовини [17]. Однак при цьому має місце той факт, що пацієнти з анафілаксією на парентеральні або високі дози пероральних препаратів з карбоксиметилцелюлозою, таких як кортикостероїди або препарати сульфату барію, здається, переносять низькі її концентрації, що присутні в харчових продуктах або пероральних формах ЛЗ [17, 18, 32, 42]. Теж саме стосується й полісорбатів та деяких низькомолекулярних допоміжних речовин, наприклад, ПЕГ [57]. Хоча пацієнти з ГЧ до ПЕГ в цілому добре переносять мРНК-вакцини, які містять його, вони все ж можуть мати анафілактичну реакцію на інші препарати, які містять ПЕГ [46, 53]. Слід відзначити, що ГЧ до Е може бути розглянута у пацієнтів з анафілаксією в анамнезі до ≥ 2 структурно неспоріднених препаратів або продуктів, які мають спільну допоміжну речовину (наприклад, ін'єкційні кортикостероїди; проносні засоби на основі ПЕГ або вакцини у складі з ним). При цьому слід констатувати, що, наприклад, існує мало літературних даних, які б підтверджували розвиток істинної алергії до барвників в якості Е у складі ЛЗ.



Рис. 1. Класифікація Е за походженням, хімічною структурою та їх функціональним призначенням у виробництві ЛЗ [6].

Примітка: МЦ — метилцелюлоза, ПВП — полівінілпіролідон, ПВС — полівініловий спирт, ПЕГ — поліетиленгліколь.



Рис. 2. Поділ Е за функціональним призначенням у виробництві ЛЗ [6].

Примітка: о/в — олія/вода, в/о — вода/олія, АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт.

Роль різних Е у розвитку реакцій ГЧ Е, які містять алергенні молекули коров'ячого молока

Описано анафілактичні реакції (1 год) на щеплення проти кашляку-дифтерії-правця вакциною АКДП у деяких дітей, що мали алергію на білки коров'ячого молока, оскільки дана вакцина може містити мінімальну (нанограми) кількість казеїну [28]. Жива пероральна вакцина Сабіна (тип I, II, III) на основі живого ослабленого вірусу поліомієліту також містить α -лактальбумін. Також задокументований розвиток алергічної реакції на цю вакцину у 4 аргентинських дітей з алергією до молока, що пояснювалося наявністю у них ГЧ до α -лактальбуміну [43]. Але при цьому відомо, що побічні ефекти вакцин можуть виникати внаслідок інших причин (ГЧ до латексу, тіомерзалу, антибіотиків, бичачого сироваткового альбуміну (для антирабічної вакцини), сироватки плоду корови, свинячого желатину та його гідролізату, дріжджових компонентів тощо) [4]. Крім того, йод-актин містить знежирене сухе молоко, моногідрат лактози, йодказеїн (йод, вбудований в молекулу казеїну), стеарату кальцію одноводний. Пероральні

препарати заліза можуть містити казеїн, що слід враховувати при призначенні їх пацієнтам з алергією до білків коров'ячого молока [35]. Отже, в тексті інструкцій щодо використання ЛЗ слід обов'язково вказувати наявність у складі препарату казеїну, оскільки ця речовина є потенційно небезпечною для пацієнтів з алергією до білків коров'ячого молока [13].

Лактоза як Е

Вона надходить до 20 % рецептурних і приблизно 65 % безрецептурних ЛЗ. Так, в Іспанії 808 препаратів містять лактозу в якості наповнювача [13]. На сьогодні опубліковані повідомлення про розвиток алергічних реакцій до ЛЗ, які містили лактозу, у пацієнтів з алергією до білків коров'ячого молока [41, 59]. Але слід відзначити, що це можливо в тому випадку, якщо лактоза була тваринного, а не синтетичного походження. Крім того, повідомлялося про 2 випадки IgE-опосередкованої ГЧ внаслідок прийому метилпреднізолону внутрішньовенно у дітей з бронхіальною астмою та алергією до білків коров'ячого молока [52, 55]. Отже, лактоза, що використовується як наповнювач в кортикостероїдах, може призвести до небезпечної для життя анафілаксії у осіб з

алергією до коров'ячого молока [22]. Загалом, IgE-опосередкована алергічна реакція на кортикостероїди зустрічається досить рідко. Її розвиток може бути викликаним або самою молекулою стероїдів або E (найчастіше, етером сукцинату, що зв'язується з метилпреднізолоном або гідрокортизоном). Іншою причиною анафілаксії на глюкортикостероїди є карбоксиметилцелюлоза (E466), яка використовується в якості стабілізатору емульсії відповідного ЛЗ [3]. Отже, на думку фахівців, слід враховувати наявність лактози в ЛЗ, якщо вони призначаються пацієнтам з алергією до білків коров'ячого молока, а фармацевтичні компанії повинні вказувати в інструкції до препаратів, чи є лактоза природного або синтетичного походження [13].

E, які містять алергенні молекули злаків

Для хворих з сенсibilізацією до білків пшениці певні ЛЗ небезпечні через наявність в них клейових додатків. Так, був описаний випадок анафілаксії на мило, що містило глютен, у вигляді гідролізованого пшеничного білка, у пацієнта з алергією до нього [5]. У пацієнтів з алергією до білків кукурудзи автори роботи [45] описали розвиток контактної кропив'янки при використанні крему кортизону, який містили кукурудзяний крохмаль. Також ці автори вказали, що інші ЛЗ, у тому числі й антигістамінні, також містять кукурудзяний крохмаль.

Ячмінний крохмаль, як і будь-який інший крохмаль, використовується в харчовій, фармацевтичній промисловості, косметології для виготовлення хлібобулочних, ковбасних виробів, соусів, косметичних кремів та в якості наповнювача таблеток і пігулок. Є дані, що в 98 % випадків у пацієнтів з алергією до білків злаків (пшениця, ячмінь, жито, овес) використання сиропу ячмінного крохмалю буде безпечним [5, 30].

Відомо, що алергени певних злаків (пшениця, жито, ячмінь та овес) можуть викликати розвиток контактного дерматиту. У зв'язку з високою проникністю шкіри зовнішні агенти, що містять рослинні білки, повинні з обережністю застосовуватися у дітей, особливо тих, що страждають на atopічний дерматит. Так, за даними F. Codreanu et al. [20], алергени рослинного походження у складі медикаментозних та косметичних засобів здатні викликати IgE-опосередковану контактну кропив'янку і контактний дерматит.

Деякі емолієнти містять у своєму складі екстракти вівса, що може призвести до розвитку додаткової сенсibilізації у дітей з atopічним дерматитом. Так, за даними авторів роботи [16], 14,6 % дітей з atopічним дерматитом мали позитивні результати патч-тестів з екстрактом вівса і 19,2 % — позитивні результати прик-тестів з пилком вівса. Автори пояснюють це широким використанням емолієнтів на основі вівса у дітей раннього віку з atopічним дерматитом. Цей висновок, однак, суперечить даним інших досліджень. J. Fowler et al [24] опублікували результати мета-аналізу, який довів високу ефективність та без-

печність емолієнтів на основі вівса при лікуванні дітей віком від 3 місяців та дорослих, що страждали на atopічний дерматит.

Желатин як E

Желатиновий білок є широко розповсюдженим компонентом харчових продуктів (желе, цукерки, заморожені десерти, зефір, м'ясні делікатеси, соки, вино). У фармації він використовується в якості компоненту заміників плазми і як матеріал для виготовлення капсул, таблеток, свічок, хірургічної губки. Частіше у фармацевтичній практиці застосовується желатин свинячого, рідше — риб'ячого походження. Також желатин як стабілізатор надходить до складу вакцин проти сказу, грипу, корі, паротиту, краснухи, вітряної віспи, безклітинних вакцин проти дифтерії, правця, кашлюку в дозах 15-16 мкг [4]. Заміна або усунення низькогідролізованого бичачого желатину на свинячий з глибоким гідролізом (до 5-6 кДа) знижує частоту алергічних реакцій від дуже малої (1:1 800 000) до невизначеної. В такому випадку сенсibilізація до желатину не є протипоказом до вакцинації [4]. Слід відзначити, що деякі пацієнти з сенсibilізацією до яловичини і свинини можуть бути сенсibilізовані до желатину, тому такі особи відносяться до групи ризику розвитку алергічної реакції на желатиновмісні вакцини та ЛЗ, які містять панкреатин свинячого походження. У літературі описані випадки анафілаксії та/або кропив'янки внаслідок застосування желатину у вигляді внутрішньовенних інфузій плазмозамінників, вакцин, використання желатинових капсул, супозиторіїв та хірургічної губки [13].

Рослинні олії як E

Клініцисти можуть не звертати увагу на той факт, що горіхові олії надходять до складу депонованих форм нейролептиків, які використовуються для лікування пацієнтів з психічними захворюваннями. Відомо, що такі депо-препарати складаються з етера нейролептику і кокосової (флорентоксил, зуклопентоксил) або кунжутної олії (галоперидол, флуфеназин). В роботі [48] описаний випадок розвитку реакції ГЧ до кокосової олії при лікуванні флорентоксилом пацієнта літнього віку з паноїдальною шизофренією. Хоча автори також припускаються думки, що дана реакція могла бути зумовленою ГЧ до флорентоксилу як активного інгредієнту препарату.

Кокосова олія використовується як харчовий додаток і як розчинник в ЛЗ для внутрішньом'язових ін'єкцій. Вона у дітей здатна викликати сенсibilізацію, оскільки нерідко міститься у дитячих формулах ЛЗ та препаратах для місцевого застосування. Є повідомлення про гомологію між білками запасу кунжуту, кокосу та горіхів. Зокрема, дослідження авторів роботи [40] продемонстрував наявність перехресної реактивності між алергенами фундука і кокосу. У фармації кунжутну олію використовують у виробництві жиророзчинних препаратів для ін'єкцій, мазей, емульсій, пластирів.

Сирий екстракт арахісу містить багато перехресно-реактивних компонентів, таких як профілін і вуглеводні детермінанти. Вони можуть бути причиною хибних позитивних результатів тестів для визначення IgE-специфічних антитіл до алергенів арахісу. Білки запасу арахісу Ara h1 (7S альбумін) та Ara h2 (2S альбумін) є первинними білками, які визнані причиною розвитку анафілаксії. Про це важливо пам'ятати, оскільки до мазей і супозиторіїв додається холодна пресована арахісова олія. Також арахісова олія входить до складу цілого ряду ЛЗ для перорального застосування [5].

Е, які містять алергенні молекули курячого яйця

Білок яйця містить декілька алергенних білків, включаючи овомукоїд (Gal d1 — 11 %), овальбумін (Gal d2 — 55 %), кональбумін (Gal d3 — 12 %), лізоцим (Gal d4 — 3 %) і овомукін (4 %). Овальбумін (Gal d2) вважається одним з найважливіших алергенів яйця поряд з овомукоїдом (Gal d1). Овальбумін використовується у виробництві хлібу та входить до складу ЛЗ (іноді у вигляді феріманітол-овальбуміну). Крім того, деякі вакцини (наприклад, проти грипу, кіру, краснухи, паротиту, жовтої лихоманки, сказу) можуть містити овальбумін. Він також може відповідати за розвиток алергічних реакцій при застосуванні препаратів лейкоцитарного інтерферону. Однак наявність у вакцинах овальбуміну в кількості, яка не перевищує 2-8 нг/мл, та інших білків курячих яєць і ембріонів на практиці не призводить до серйозних поствакцинальних реакцій. Безпечність використання таких вакцин була остаточно доведена на матеріалі великої когорти дітей з алергією на ячний білок, які отримали вакцину проти грипу H1N1, яка містила 0,03 мкг овальбуміну [21]. Сліди ячного білка також можна знайти в деяких вакцинах проти гепатиту А, вакцині MMR, що є доведено безпечними для дітей з алергією на яйце [13]. Як правило, не існує підвищеного ризику розвитку ГЧ також при імунізації дітей, які мають алергічну реакцію на курячий білок або позитивну шкірну реакцію на овальбумін. Його застосовують також в чистому вигляді (таблетки, вкриті оболонкою) як джерело білка в продуктах для спортивного харчування (бодібілдинг). У літературі немає повідомлень про алергічні реакції на феріманітол-овальбумін, але є поодинокі випадки розвитку алергії на пероральний сульфат заліза [13]. З урахуванням вищевказаного експерти прийшли до висновку, що овальбумін, як активна речовина, в даний час не входить до складу ЛЗ, але якщо він був отриманий з яєць, то такі фармацевтичні продукти повинні включати попередження про заборону їх використання особами з алергією до ячного білка [13].

Лізоцим часто використовують в якості місцевого антисептичного засобу у складі різноманітних форм ЛЗ та зубних паст. Є повідомлення про розвиток внаслідок його використання реакцій ГЧ у формі ангіоневротичного набряку, анафілаксії, токсичного епідермального некролізу [13, 44, 47]. При цьому значна частина таких

пацієнтів була сенсibilізована до алергенів курячого яйця. Лізоцим може стати й причиною виникнення професійної бронхіальної астми у працівників фармацевтичної промисловості та пекарів. Отже, лізоцим є частіше ЛЗ, рідше Е та, якщо він отриманий з яєць, це необхідно враховувати як протипоказ для його використання у осіб з алергією до курячого яйця [13].

Ячний фосфатид та ячний лецитин входять до складу наповнювачів декількох ЛЗ, які містять пропофол та ліпідну емульсію для парентерального харчування. За розрахунками пропофол містить 5 мкг ячного лецитину, чого недостатньо для того, щоб викликати розвиток алергічної реакції. Однак деякі автори вважають, що перед тим, як призначити пропофол особам з алергією до курячого яйця, їм попередньо слід провести відповідне алергологічне обстеження [13]. Слід відзначити, що пропофол містить високоочищений ячний лецитин (1,2 %), соєвий лецитин (10 %), гліцерин (2,25 %), гідроксид натрію, воду, а також метабісульфіт і етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA, E385). Кожен з перерахованих Е пропофолу може викликати реакції ГЧ, особливо у осіб, які мають алергію до бобових та курячих яєць. Також є повідомлення про бронхоспазм, викликаний метабісульфатом, що міститься в препараті пропофолу [13]. Альтернативою пропофолу є фосфорильований пропофол, який не містить ячний фосфатид/ячний лецитин або соєвий лецитин, які безпечні для сенсibilізованих пацієнтів.

Ліпідна емульсія для парентерального харчування містить ячний фосфатид/ячний лецитин, рослинні олії (переважно соєву). У літературі повідомляється про поодинокі випадки ГЧ до даного препарату [13]. Альтернативою в таких випадках може стати застосування препарату ліпозину П, який містить соєву олію, але не містить ячного фосфатиду/ячного лецитину. Алергія до курячого яйця, на думку експертів, не є абсолютним протипоказом для застосування препаратів, що містять ячний фосфатид/ячний лецитин. Однак їх призначення особам з тяжкою алергією на куряче яйце пов'язане з розвитком потенційно небезпечної реакції ГЧ, тому таких пацієнтів перед призначенням відповідних ЛЗ слід проконсультувати у алерголога [13].

Е, які містять алергенні молекули риби

Відомі як мінімум декілька ЛЗ (наприклад, антигемороїдальних супозиторіїв), які містять, зокрема олію печінки акули. Для парентерального харчування за кордоном використовують препарати, що містять риб'ячий жир (наприклад, SMOF Lipid на основі соєвої та оливкової олій та ω -3-ненасичених жирів). Автори роботи [37] не виявили у літературі випадків алергічних реакцій після його застосування пацієнтами з алергією на рибу. Отже, експерти вважають, що немає жодного ризику використання цих засобів для пацієнтів з алергією на рибу [13].

Соевий лецитин як Е

Лецитин (Е 322) — натуральна рослинна харчова добавка, природний емульгатор, що відповідає за створення однорідних емульсій. Соевий лецитин використовують у харчовій та фармацевтичній промисловості [13]. Зокрема його ізофлавонони включають як Е до складу ЛЗ та/або в ліпідних емульсіях для парентерального харчування. Є інформація про випадки алергічних реакцій після парентерального харчування сумішами на основі соєвої олії [8]. Риб'ячий жир також може містити соєву олію. Є повідомлення й про наявність соєвого лецитину в деяких гідролізованих молочних сумішах для дитячого харчування, соєвого білка в олії та маргарині. Зустрічається розвиток професійної астми в осіб, які працюють у харчовій промисловості та контактують з лецитином. Описані випадки розвитку парадоксального бронхоспазму з ларингоспазмом, загострення астми, кропив'янки у пацієнтів з та без задокументованої алергії до арахісу після застосування бронхолітиків, препарати яких містили наповнювач соєвий лецитин [12, 23]. Саме тому експерти вважають, що ЛЗ, які містять соєвий лецитин (а це далеко не лише протиастматичні засоби), не слід призначати пацієнтам з алергією до сої [13].

Молочна кислота як Е

Її отримують шляхом ферментації або синтетично та використовують в якості Е, ЛЗ, консервантів в харчових продуктах, а також у виробництві деяких косметичних засобів. Як мінімум молочна кислота входить до складу двох ЛЗ: розчину Рінгера, який використовують як плазмозамінник, а також крему для місцевого лікування бородавок (часто у поєднанні з саліциловою кислотою і пом'якшуючим кремом) та важкого афтозного стоматиту у імунокомпроментованих пацієнтів. Але при цьому існує багато інших препаратів, що продаються у вигляді кремів, мазей, лосьйонів та шампунів, які можуть містити молочну кислоту. Експерти вважають, що ризик розвитку алергічної реакції на молочну кислоту є незначним і включає контактну реакцію при її місцевому призначенні, тому такі продукти не протипоказані пацієнтам із алергією на білки коров'ячого молока [13].

Дріжджові білки як Е

Дріжджові білки та ДНК, які можуть міститися у слідових кількостях у вакцинах проти гепатиту, гемофільної та пневмококової інфекції, вкрай рідко викликають алергічні реакції навіть у осіб з алергією до пекарських дріжджів, яка зустрічається в популяції у 1-2 % випадків [4, 13]. Вакцина від гепатиту містить залишки дріжджових протеїнів, проте реакція на дріжджі зустрічається дуже рідко [29]. Нещодавно розроблена вакцина від вірусу папіломи людини (HPV4) також містить дріжджі.

Пробіотики як ЛЗ та Е

До них в основному відносяться такі види, як *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium longum*. Є

достатньо велика кількість ЛЗ на основі пробіотиків у формі пакетиків або капсул. За висновками експертів, на сьогодні немає жодних повідомлень про розвиток алергічної реакції до препаратів, що містять пробіотики [13].

Ароматичні/фруктові есенції як Е

Ароматичні та фарбувальні речовини природного або синтетичного походження та/або їх суміші додають у ЛЗ з метою замаскувати або покращити їх смак і запах, що особливо важливо для дітей та літніх пацієнтів. Гіпотетично, деякі ароматизатори потенційно можуть викликати алергічні реакції, особливо якщо вони мають природне походження, тобто отримані з фруктів. Незважаючи на те, що дуже велика кількість фармацевтичних продуктів містить ароматичні/фруктові есенції, реакції на них зустрічаються дуже рідко. Загалом, фруктові смакові добавки та есенції часто хімічно змінені, крім того, вони містять мінімальну кількість фруктових складових. Можливо й тому аналіз літературних даних демонструє лише поодинокі випадки розвитку ГЧ до ароматичних/фруктових есенцій. Так, епізод кропив'янки і набряку Квінке, що розвинувся у дитини відразу після перорального препарату пеніциліну, був викликаний бананом, що входив до складу препарату, оскільки це було підтверджено позитивним результатом визначення специфічних IgE-антитіл до банану [38]. В іншій публікації повідомлялося про розвиток бронхоспазму, викликаний ваніліном та лактозою [60]. Проте більшість повідомлень стосується загострень atopічного дерматиту, пов'язаних з використанням пацієнтами різних ароматизаторів і есенцій [13].

Продукти, що використовуються в нетрадиційній медицині, або креми натурального походження також можуть бути причиною розвитку реакцій ГЧ, оскільки більшість з них містить фруктові есенції та ароматизуючі добавки (манго, ківі, апельсин та інші). Найчастіше це супроводжується розвитком контактного дерматиту, викликаного вживанням фруктових олій або фруктових есенцій з сумнівною стандартизацією (наприклад, тих, що містять апельсин, м'яту, лимонне масло тощо) [26, 31]. Через природні ароматичні добавки в організм пацієнта можуть потрапити також грибкові алергени, що може становити небезпеку для пацієнтів з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до грибкових алергенів [3]. Але в цілому експерти вважають, що пацієнти з алергією до фруктів мають дуже низький рівень ризику алергічних реакцій при прийомі ЛЗ, що містять природні ароматизатори та барвники [13]. Тим не менш, виробники ЛЗ повинні вказувати інформацію про те, чи містить препарат ароматизуючі добавки природного або синтетичного походження.

Діагностика ГЧ до Е

Є присутні в багатьох ЛЗ, але при цьому їх склад та хімічні характеристики можуть значно відрізнятися при

Таблиця. Перелік Е та ЛЗ, до складу яких вони надходять, клінічні прояви та рекомендації щодо діагностики ГЧ до допоміжних речовин [30]

Назва Е / джерела посилання	Продукти, які містять відповідні Е	Клінічні прояви ГЧ	Можливі діагностичні стратегії
Карбоксиметилцелюлоза (також називається Е466, кармелоза, кроскармелоза, целюлозна камедь) [14, 18, 25, 36, 51]	Тріамцинолону ацетонід (для ін'єкцій) Бензатинпеніцилін Контраст сульфату барію Лідокаїн та інші гелі Очні краплі Назальні кортикостероїди Суспензії деяких пероральних препаратів (напр., триметоприм/сульфаметоксазол) Інші ін'єкційні препарати (ексенатид, сандостатин, депо леупролід ацетату, комплекси арипіпразолу, налтрексону, норетидрону, триптореліну Харчові продукти (напр., морозиво, заморожені десерти)	Анафілаксія Закладеність носа Почервоніння очей Рідше контактний дерматит і ГЧ уповільненого типу	Тріамцинолону ацетонід (карбоксиметилцелюлоза і полісорбат 80) ШПТ (40 мг/мл) та ВШТ (0,04, 0,4 і 4 мг/мл)* Тести з вихідним ЛЗ (напр., з бензатинпеніциліном) Оральний провокаційний тест (парентеральна сенсibiлізація зазвичай демонструє оральну толерантність, напр., триметоприм/сульфаметоксазол) [14] Враховуйте мінімальну перехресну реакцію з іншими препаратами целюлози (наприклад, гіпромелоза) [17]
Желатин/альфа-гал [9, 15, 18, 54, 56]	Вакцини проти вітряної віспи, жовтої лихоманки, сказу, черевного тифу Цетуксимаб, абатацепт, інфліксимаб Полівалентні імунні препарати проти зміної отрути Інтраопераційні гемостатичні губки та гемостатики Желатинові плазморозширювачі Інші медичні вироби (замінники кісток, колагенові імпланти, судинні трансплантати, катетери) [27] Бичачі/свинячі тканини (клапани, перикард) Гепарини (свинячі) Препарати в желатинових капсулах, деякі супозиторії Габапентин (розчин пероральний)	Анафілаксія	ШПТ та ВШТ з желатином і вихідним препаратом або вакциною (напр., нерозведений желатин, вакцина 1:10, 1:100) Визначення sIgE методом ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass) [52]
ПЕГ [11, 18, 34, 53, 57, 61]	ПЕГ 3350/4000, що містить препарати з кишечника Внутрішньосуглобове введення метилпреднізолону ацетату Медоксипрогестерон УЗД гелі і контрасти Перфлутрен Численні пероральні препарати Наночастки ліпідів PEG2000 у мРНК вакцинах проти COVID-19 Деякі медичні прилади [7]	Анафілаксія	ШПТ та ВШТ до ПЕГ та похідних ПЕГ 3350 для ШПТ (нерозведений, 1:10, 1:100) Метилпреднізолону ацетат (ПЕГ 3350 6 PS80), сукцинат натрію (без ПЕГ, контроль) і тріамцинолон (PS80) для ШПТ (40 мг/мл) та ВШТ (0,04, 0,4, 4 мг/мл). Метилпреднізолону натрію сукцинат як контроль, що не містить ПЕГ Оральний провокаційний тест Визначення sIgE [57, 63]
Похідні ПЕГ [10, 18]	Полісорбати (20 і 80) (вакцини і більшість препаратів моноклональних антитіл, тріамцинолон) Поліоксид-35 касторова олія (Кремофор) (паклітаксел, циклоспорин) Полоксомери 188 і 407 ПЕГ-вмісні спирти Пегільовані препарати	Анафілаксія Інфузійні реакції Відтерміновані та/або контактні реакції	Оптимальна стратегія тестування невідома, але зазвичай використовуються рекомендації для діагностики ГЧ негайного типу Оральний провокаційний тест Якщо це доступно, тести для діагностики ГЧ до похідних ПЕГ
Пропіленгліколь 600	Топічні кортикостероїди, крем ацикловіру, УЗД гелі, лубриканти Ін'єкційні форми діазепаму	Сповільнені реакції (алергічний контактний дерматит)	Патч-тестування

Примітка: ШПТ — шкірний прик-тест, ВШТ — внутрішньошкірний тест, ПЕГ — поліетиленгліколь, sIgE — сироватковий ІgE.

виробництві препаратів в різних країнах світу [61]. Крім того, шляхи і механізми, за допомогою яких у пацієнтів може розвинути ГЧ до Е також можуть відрізнятися, а стандартизовані реагенти та концентрації для тестування допоміжних речовин часто відсутні [33, 53, 57]. Все це серйозно ускладнює діагностику наявності ГЧ до них і нерідко призводить до псевдопозитивних, псевдонегативних результатів алерготестування або взагалі унеможливує його адекватне проведення. Так, наприклад, використання в якості допоміжних речовин штучних сльоз, що містять полісорбат 80, може супроводжуватися частими помилковими позитивними результатами обстеження пацієнтів [62]. Теж саме стосується й полісорбатів та деяких низькомолекулярних допоміжних речовин, наприклад, ПЕГ [57]. В цілому проведення алергологічної діагностики у випадках

підозри на етіологічну роль саме Е у розвитку реакцій ГЧ базується на даних алергологічного анамнезу, шкірних, провокаційних та лабораторних (якщо вони доступні) методах дослідження. Останні рекомендації експертів Американської Академії астми, алергії та імунології (AAAAI, 2022) [30] щодо відповідних діагностичних підходів та алгоритм дій лікаря в подібних ситуаціях наведені в таблиці та на рис. 3. Не зважаючи на вказані рекомендації, все ж таки слід констатувати, валідність і діагностична достовірність більшості шкірних тестів з Е є невизначеними, а лабораторні тести з ними, або не розроблені або не є доступними для практичних лікарів, особливо для вітчизняних. Все це свідчить на користь того, що проблема розвитку ГЧ до Е ЛЗ залишається актуальною, але не до кінця вивченою проблемою, яка потребує проведення подальших досліджень.

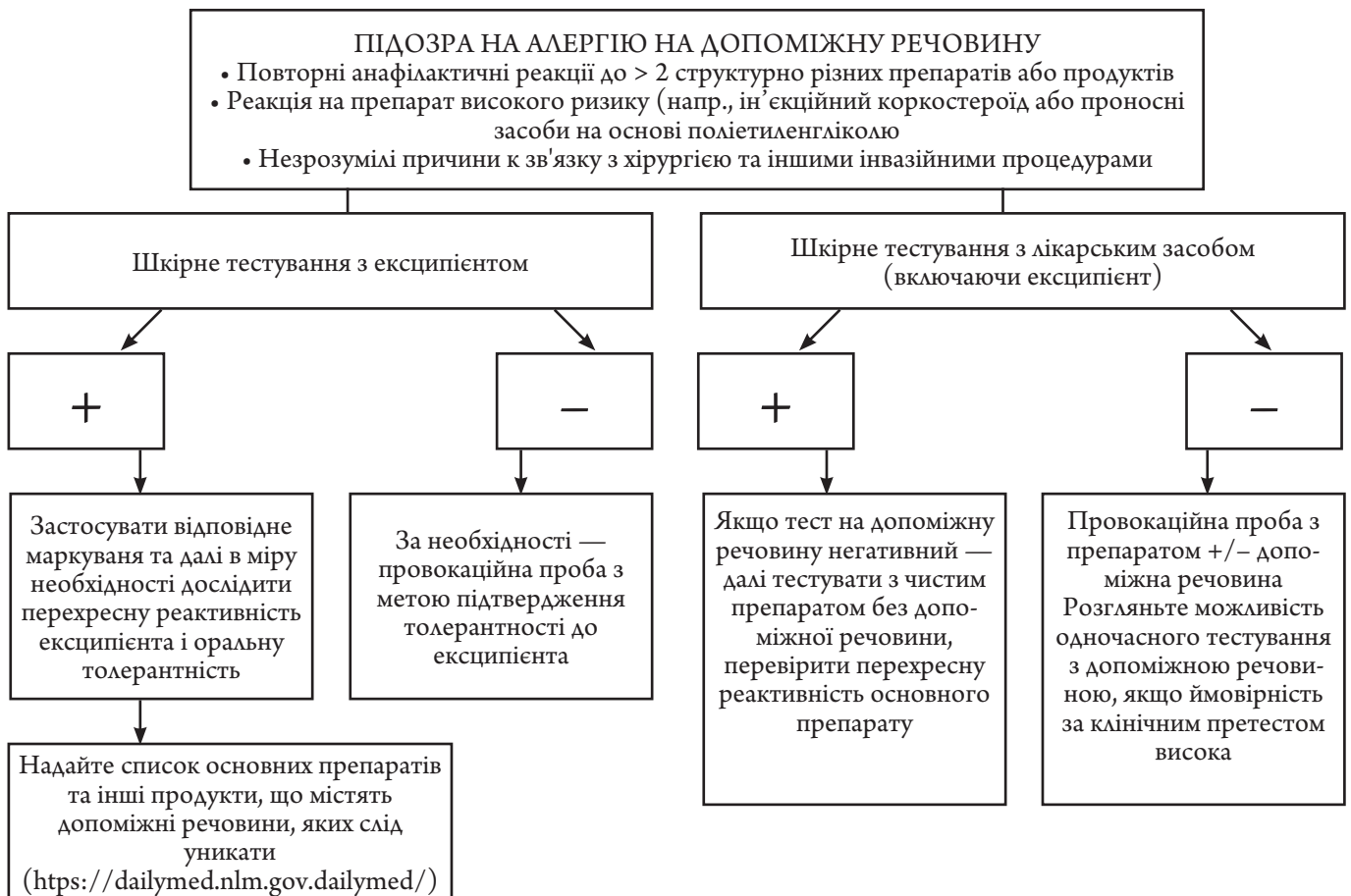


Рис. 3. Алгоритм дій лікаря при виникненні підозри на розвиток ГЧ до Е у складі ЛЗ [30].

Висновки

1. Розвиток алергії до ексципієнтів лікарських засобів зустрічається рідше, ніж їх непереносимість, в участі якої не приймають імунологічні механізми.
2. Клінічні прояви гіперчутливості до ексципієнтів можуть коливатися від нетяжких шкірних, очних та респіраторних симптомів до небезпечної для життя анафілаксії.
3. Довести роль саме ексципієнтів у розвитку несприятливих реакцій на лікарські засоби та харчові продукти досить важко.

4. Алергологічна діагностика в таких випадках базується на використанні даних алергологічного анамнезу, шкірних, провокаційних та лабораторних методів дослідження, значна частина яких є невалідованими, недостатньо інформативними або взагалі нерозробленими та недоступними для практичних лікарів України.

5. Проблема гіперчутливості до ексципієнтів лікарських засобів потребує подальшого дослідження.

ГИПЕРЧУВСТИТЕЛЬНОСТЬ К ЭКСЦИПИЕНТАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С. В. Зайков^{1,2}, А. Е. Богомолов³, Н. А. Грицова^{1,2}, Л. В. Веселовский^{1,2}

¹Национальный университет охраны здоровья Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

²Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

³Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

Резюме. Стаття посвящена актуальній проблемі — діагностиці гіперчутливості к допоміжним речовинам, входящим в состав лекарственных средств. Гиперчувствительность к медикаментозным препаратам, частота развития которой постоянно растет во всем мире, традиционно остается важной мультидисциплинарной проблемой медицины. Любое лекарственное средство при определенных условиях может вызвать развитие реакций гиперчувствительности. Чаще в качестве ее этиологических факторов рассматриваются антибиотики, миорелаксанты, анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, ацетоминофен, рентгеноконтраст-

ные вещества, вакцины, сыворотки, биологические препараты и пр. Но при этом редко обращается внимание на возможность развития гиперчувствительности к вспомогательным веществам (эксципиентам), входящим в состав почти всех лекарственных средств. В публикации рассмотрена возможность вызвать развитие медикаментозной аллергии для таких эксципиентов, как аллергенные молекулы коровьего молока, куриного яйца, злаков, рыбы, лецитин сои, лактоза, желатин, молочная кислота, растительные масла, дрожжевые белки, пробиотики, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоли, их производные и пр. На основании анализа многочисленных литературных данных авторы делают выводы о том, что развитие аллергии на эксципиенты лекарственных средств встречается реже, чем их непереносимость, в участии которой не принимают иммунологические механизмы; клинические проявления гиперчувствительности к эксципиентам могут колебаться от незначительных кожных, глазных и респираторных симптомов до опасной для жизни анафилаксии; доказать роль именно эксципиентов в развитии неблагоприятных реакций на лекарственные средства и пищевые продукты довольно трудно, поэтому аллергологическая диагностика в таких случаях базируется на использовании данных аллергологического анамнеза, кожных, провокационных и лабораторных методов исследования, значительная часть которых невалидирована, недостаточно информативна или вообще неразработана и является недоступной для практических врачей Украины; а проблема гиперчувствительности к эксципиентам лекарственных средств требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, эксципиенты, лекарственные средства, гиперчувствительность, диагностика.

HYPERSENSITIVITY TO DRUG EXCIPIENTS. LITERATURE REVIEW

S. V. Zaykov^{1,2}, A. Ye. Bogomolov³, N. A. Hritsova^{1,2}, L. V. Veselovsky^{1,2}

¹ Shupyk National Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution «Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³ National Pirogov memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. The article is devoted to an actual problem — the diagnosis of hypersensitivity to excipients that are the part of medicines. Hypersensitivity to drugs, the frequency of which is constantly increasing throughout the world, traditionally remains an important multidisciplinary problem in medicine. Any drug under certain conditions can cause the development of hypersensitivity reactions. More often, antibiotics, muscle relaxants, anesthetics, non-steroid anti-inflammatory drugs, acetaminophen, radiocontrast substances, vaccines, sera, biological preparations, etc. are considered as its etiological factors. But at the same time, attention is rarely paid to the possibility of developing hypersensitivity to excipients that are the part of almost all drugs. This publication considers the possibility of causing the development of drug allergies for such excipients as allergenic molecules of cow's milk, chicken eggs, cereals, fish, soy lecithin, lactose, gelatin, lactic acid, vegetable oils, yeast proteins, probiotics, carboxymethylcellulose, polyethylene glycols, their derivatives and etc. Based on the analysis of numerous literature data, the authors conclude that the development of allergy to drug excipients is less common than their intolerance, which does not involve immunological mechanisms; clinical manifestations of hypersensitivity to excipients can range from mild skin, ocular and respiratory symptoms to life-threatening anaphylaxis; it is rather difficult to prove the role of excipients in the development of adverse reactions to drugs and food products, therefore, allergologic diagnosis in such cases is based on the use of data from an allergological history, skin, provocative and laboratory research methods, a significant part of which is not validated, insufficiently informative or not developed at all and is inaccessible to practical doctors of Ukraine; and the problem of hypersensitivity to drug excipients requires further investigation.

Key words: excipients, drugs, hypersensitivity, diagnostics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайков СВ, Гуменюк ГА, Веселовський ЛВ. Проблема гіперчутливості до вітамінних препаратів. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2021;3:30–39. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-3-30-39.
2. Зайков СВ, Кайдашев ІП, Гуменюк ГА. Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2020;3:43–52. DOI:10.32902/2663-0338-2020-3-43-51.
3. Лусс АВ, Ильина НИ, Латышева ТВ, и др. Роль скрытых аллергенов в клинической аллергологии. Пределы дозирования в научных дискуссиях. *Российский аллергологический журнал*. 2011;3:68–72.
4. Мац АН. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(6):1–2.
5. Мачарадзе ДШ. Скрытые аллергены лекарственных средств. Астма и аллергия. 2015;3:8–12.
6. Перцев ІМ, Дмитрієвський ДІ, Рибачук ВА, та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Х.: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
7. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol*. 2019;33:868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.
8. Andersen H, Nissen I. Presumed anaphylactic shock after infusion of Lipofundin. *Ugeskr Laeger*. 1993;155:2210–2211.

REFERENCES

1. Zaykov SV, Gumeniuk GL, Veselovsky LV. The problem of hypersensitivity to vitamin preparations. *Infusion & Chemotherapy*. 2021;3:30–39. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-3-30-39.
2. Zaykov SV, Kaidashev IP, Gumeniuk GL. The problem of hypersensitivity to local anesthetics. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3:43–52. DOI:10.32902/2663-0338-2020-3-43-51.
3. Luss LV, Yl'yna NY, Latysheva TV, y dr. Rol' skrytykh allerhenov v klynicheskoy allerholohyy. *Predely dozvolennoho v nauchnykh dyskussyyakh* (The role of hidden allergens in clinical allergology. Limits of what is allowed in scientific discussions). *Rosyyskyy allerholohycheskyy zhurnal*. 2011;3:68–72.
4. Mats AN. To doctors about the anti-vaccination movement and its fictions in the mass media. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(6):1–2.
5. Macharadze DS. Hidden allergens of medicines. *Asthma and allergy*. 2015;3:8–12.
6. Pertsev IM, Dmitrievskiy DI, Rybachuk VD, and others. Excipients in drug technology: impact on technological, consumer, economic characteristics and therapeutic effectiveness: training. manual for students higher pharmacy education closing. Kh.: Golden Pages, 2010. 600 p.
7. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol*. 2019;33:868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.

9. Arnold DF, Misbah SA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358:2735–2736. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
10. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. MRNA Vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1423–1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.
11. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R, et al. COVID-19 vaccination in patients with reported allergic reactions: updated evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2135–2138. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.053.
12. Beliveau S, Gaudreault P, Goulet L, et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg.* 2008;12:27–30. doi: 10.2310/7750.2007.00031.
13. Berasategui A, Villarejo B, Sanchez C, et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. *Gudelines. J Inv Allergol Clin Immunol.* 2011;21:496–506.
14. Bircher AJ, Izakovic J. Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:580–581. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61769-3.
15. Bonanni S, Sipp BL, Schwend RM. Anaphylaxis after injecting a hemostatic agent containing gelatin into vertebral bone under pressure—a warning. *Spine Deform.* 2021;9:1191–1196. doi: 10.1007/s43390-020-00273-4.
16. Boussault P, Leaute-Labreze C, Saubusse E, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy.* 2007;62:251–256. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x.
17. Brockow K, Bauerdorf F, Kugler C, Darsow U, Biedermann T. “Idiopathic” anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose in ice cream. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:555–557. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.051.
18. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA Jr. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2968–2982. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.002.
19. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384:643–649. DOI: 10.1056/NEJMra2035343.
20. Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, et al. Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:126–130.
21. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:213–216. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.046.
22. Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int.* 2009;58:137–139. doi: 10.2332/allergolint.C-07-59.
23. Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, et al. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996;51:201–213.
24. Fowler J, Nebus J, Wallo W, Eichenfield L. Colloidal oatmeal formulations as adjunct treatments in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:804–807.
25. Garcia-Ortega P, Corominas M, Badia M. Carboxymethylcellulose allergy as a cause of suspected corticosteroid anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61698-5.
26. Hershko K, Weinberg I, Ingber A. Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005;52:3–5. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00454.x.
27. Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:366–374. doi: 10.1016/j.ana.2019.07.017.
28. Kattan J, Konstantinou G, Cox A, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow’s milk allergy. *Ibid.* 2011;128:215–218. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
29. Kelso J, Greenhawt M, Li J. Adverse reaction to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:25–43. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.003.
30. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J All Clin Immunol.* 2022;150(6):1333–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
31. Kind F, Scherer K, Bircher A. Allergic contact stomatitis to cinnamon in chewing gum mistaken as facial angioedema. *Allergy.* 2010;65:276–277. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02152.x.
32. Klein JS. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med.* 1998;338:623. DOI: 10.1056/NEJM199802263380915.
33. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA Jr. Anaphylaxis to PEGylated liposomal echocardiogram contrast in a patient with IgE-mediated macrogol allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1416–1419. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.041.
34. Krantz MS, Stone CA Jr, Abreo A, Phillips EJ. Oral challenge with trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with “sulfa” antibiotic allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:757–760. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.003.
8. Andersen H, Nissen I. Presumed anaphylactic shock after infusion of Lipofundin. *Ugeskr Laeger.* 1993;155:2210–2211.
9. Arnold DF, Misbah SA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358:2735–2736. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
10. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. MRNA Vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1423–1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.
11. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R, et al. COVID-19 vaccination in patients with reported allergic reactions: updated evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2135–2138. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.053.
12. Beliveau S, Gaudreault P, Goulet L, et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg.* 2008;12:27–30. doi: 10.2310/7750.2007.00031.
13. Berasategui A, Villarejo B, Sanchez C, et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. *Gudelines. J Inv Allergol Clin Immunol.* 2011;21:496–506.
14. Bircher AJ, Izakovic J. Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:580–581. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61769-3.
15. Bonanni S, Sipp BL, Schwend RM. Anaphylaxis after injecting a hemostatic agent containing gelatin into vertebral bone under pressure—a warning. *Spine Deform.* 2021;9:1191–1196. doi: 10.1007/s43390-020-00273-4.
16. Boussault P, Leaute-Labreze C, Saubusse E, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy.* 2007;62:251–256. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x.
17. Brockow K, Bauerdorf F, Kugler C, Darsow U, Biedermann T. “Idiopathic” anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose in ice cream. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:555–557. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.051.
18. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA Jr. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2968–2982. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.002.
19. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384:643–649. DOI: 10.1056/NEJMra2035343.
20. Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, et al. Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:126–130.
21. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:213–216. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.046.
22. Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int.* 2009;58:137–139. doi: 10.2332/allergolint.C-07-59.
23. Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, et al. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996;51:201–213.
24. J, Nebus J, Wallo W, Eichenfield L. Colloidal oatmeal formulations as adjunct treatments in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:804–807.
25. Garcia-Ortega P, Corominas M, Badia M. Carboxymethylcellulose allergy as a cause of suspected corticosteroid anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61698-5.
26. Hershko K, Weinberg I, Ingber A. Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005;52:3–5. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00454.x.
27. Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:366–374. doi: 10.1016/j.ana.2019.07.017.
28. Kattan J, Konstantinou G, Cox A, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow’s milk allergy. *Ibid.* 2011;128:215–218. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
29. Kelso J, Greenhawt M, Li J. Adverse reaction to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:25–43. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.003.
30. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J All Clin Immunol.* 2022;150(6):1333–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
31. Kind F, Scherer K, Bircher A. Allergic contact stomatitis to cinnamon in chewing gum mistaken as facial angioedema. *Allergy.* 2010;65:276–277. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02152.x.
32. Klein JS. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med.* 1998;338:623. DOI: 10.1056/NEJM199802263380915.
33. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA Jr. Anaphylaxis to PEGylated liposomal echocardiogram contrast in a patient with IgE-mediated macrogol allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1416–1419. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.041.

35. Larramendi C, Marco F, Garcia Abujeta J, et al. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatric Allergy Immunol.* 2006;17:230–233. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00373.x.
36. Li PH, Wagner A, Thomas I, Watts TJ, Rutkowski R, Rutkowski K. Steroid allergy: clinical features and the importance of excipient testing in a diagnostic algorithm. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1655–1661. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.007.
37. Mark B, Beaty A, Slavin R. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? *Allergy Asthma Proc.* 2008;2:528–529. doi: 10.2500/aap.2008.29.3159.
38. Matheu V, Zapatero L, Alcazar M, et al. IgE-mediated reaction to a banana-flavored drug additive. *Ibid.* 2000;106:1202–1203. doi: 10.1067/mai.2000.111239.
39. Murphy A, Campbell D, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg.* 2011;113:40–144. doi: 10.1213/ANE.0b013e31821b450f.
40. Nguyen S, More D, Whisman B, Hagan L. Cross-reactivity between coconut and hazelnut proteins in a patient with coconut anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:281–284. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61562-1.
41. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro G, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:558–560. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.015.
42. Ohnishi A, Hashimoto K, Ozono E, Sasaki M, Sakamoto A, Tashiro K, et al. Anaphylaxis to carboxymethylcellulose: add food additives to the list of elicitors. *Pediatrics.* 2019;143:e20181180. doi: 10.1542/peds.2018-1180.
43. Parisi C, Smaldini P, Gervasoni M, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:249–254. doi: 10.1111/cea.12059.
44. Perez-Calderon R, Gonzalo-Garijo M, Lamilla-Yerga A, et al. Recurrent angioedema due to lysozyme allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17: 264–266.
45. Perez-Mercado A, Jimenez N. Corn allergy complicating the treatment of atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Boston November 3–8. 2011;107:A102.29.
46. Picard M, Drolet JP, Masse MS, Filion CA, Al Muhizi F, Fein M, et al. Safety of COVID-19 vaccination in patients with polyethylene glycol allergy: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:620–625. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.021.
47. Pichler W, Campi P. Allergy to lysozyme/egg white-containing vaginal suppositories. *Ann Allergy.* 1992;69:521–525.
48. Reeves S, Howard R. Depot injections and nut allergy. *Br J Psychiatry.* 2002;180:188. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.188>.
49. Reker D, Blum SM, Steiger C, Anger KE, Sommer JM, Fanikos J, et al. "Inactive" ingredients in oral medications. *Sci Transl Med.* 2019;11:eaau6753. doi: 10.1126/scitranslmed.aau6753.
50. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A, Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68(7):929–937. doi: 10.1111/all.12168.
51. Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:362–366. doi: 10.1097/ACI.0000000000000655.
52. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016–1025. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
53. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:670–675. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.
54. Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy.* 2011;66:983–985. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02566.x.
55. Serrier J, Khoy K, Ollivier Y, Gervais R, Le Moel G, Lafosse M, et al. Recurrent anaphylaxis to a gelatin-based colloid plasma substitute and to cetuximab following sensitisation to galactose-alpha-1,3-galactose. *Br J Anaesth.* 2021;126:e200–202. doi: 10.1016/j.bja.2021.02.013.
56. Stone CA Jr, Commins SP, Choudhary S, Vethody C, Heavrin JL, Wingenter J, et al. Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:322–324. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.005.
57. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1533–1540. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.003.
58. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2694–2706. doi: 10.1111/bcp.14112.
59. Tsuruta D, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:370–371. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.044.
60. van Assendelft A. Bronchospasm induced by vanillin and lactose. *Eur J Respir Dis.* 1984;65:468–472.
61. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:907–922. doi: 10.1111/cea.12760.
34. Krantz MS, Stone CA Jr, Abreo A, Phillips EJ. Oral challenge with trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with "sulfa" antibiotic allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:757–760. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.003.
35. Larramendi C, Marco F, Garcia Abujeta J, et al. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatric Allergy Immunol.* 2006;17:230–233. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00373.x.
36. Li PH, Wagner A, Thomas I, Watts TJ, Rutkowski R, Rutkowski K. Steroid allergy: clinical features and the importance of excipient testing in a diagnostic algorithm. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1655–1661. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.007.
37. Mark B, Beaty A, Slavin R. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? *Allergy Asthma Proc.* 2008;2:528–529. doi: 10.2500/aap.2008.29.3159.
38. Matheu V, Zapatero L, Alcazar M, et al. IgE-mediated reaction to a banana-flavored drug additive. *Ibid.* 2000;106:1202–1203. doi: 10.1067/mai.2000.111239.
39. Murphy A, Campbell D, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg.* 2011;113:40–144. doi: 10.1213/ANE.0b013e31821b450f.
40. Nguyen S, More D, Whisman B, Hagan L. Cross-reactivity between coconut and hazelnut proteins in a patient with coconut anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:281–284. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61562-1.
41. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro G, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:558–560. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.015.
42. Ohnishi A, Hashimoto K, Ozono E, Sasaki M, Sakamoto A, Tashiro K, et al. Anaphylaxis to carboxymethylcellulose: add food additives to the list of elicitors. *Pediatrics.* 2019;143:e20181180. doi: 10.1542/peds.2018-1180.
43. Parisi C, Smaldini P, Gervasoni M, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:249–254. doi: 10.1111/cea.12059.
44. Perez-Calderon R, Gonzalo-Garijo M, Lamilla-Yerga A, et al. Recurrent angioedema due to lysozyme allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17: 264–266.
45. Perez-Mercado A, Jimenez N. Corn allergy complicating the treatment of atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Boston November 3–8. 2011;107:A102.29.
46. Picard M, Drolet JP, Masse MS, Filion CA, Al Muhizi F, Fein M, et al. Safety of COVID-19 vaccination in patients with polyethylene glycol allergy: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:620–625. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.021.
47. Pichler W, Campi P. Allergy to lysozyme/egg white-containing vaginal suppositories. *Ann Allergy.* 1992;69:521–525.
48. Reeves S, Howard R. Depot injections and nut allergy. *Br J Psychiatry.* 2002;180:188. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.188>.
49. Reker D, Blum SM, Steiger C, Anger KE, Sommer JM, Fanikos J, et al. "Inactive" ingredients in oral medications. *Sci Transl Med.* 2019;11:eaau6753. doi: 10.1126/scitranslmed.aau6753.
50. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A, Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68(7):929–937. doi: 10.1111/all.12168.
51. Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:362–366. doi: 10.1097/ACI.0000000000000655.
52. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016–1025. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
53. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:670–675. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.
54. Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy.* 2011;66:983–985. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02566.x.
55. Serrier J, Khoy K, Ollivier Y, Gervais R, Le Moel G, Lafosse M, et al. Recurrent anaphylaxis to a gelatin-based colloid plasma substitute and to cetuximab following sensitisation to galactose-alpha-1,3-galactose. *Br J Anaesth.* 2021;126:e200–202. doi: 10.1016/j.bja.2021.02.013.
56. Stone CA Jr, Commins SP, Choudhary S, Vethody C, Heavrin JL, Wingenter J, et al. Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:322–324. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.005.
57. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1533–1540. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.003.
58. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2694–2706. doi: 10.1111/bcp.14112.
59. Tsuruta D, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:370–371. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.044.
60. van Assendelft A. Bronchospasm induced by vanillin and lactose. *Eur J Respir Dis.* 1984;65:468–472.

62. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. Firstdose mRNA COVID-19 vaccine allergic reactions: limited role for excipient skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3308–3320. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.010.
63. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2021;9:1731–1733. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.011.
61. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:907–922. doi: 10.1111/cea.12760.
62. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. Firstdose mRNA COVID-19 vaccine allergic reactions: limited role for excipient skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3308–3320. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.010.
63. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2021;9:1731–1733. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.011.

Відомості про авторів**С. В. Зайков***

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.
E-mail: zaikov1960@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

А. Є. Богомолов

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5336-4858>

Н. А. Гріцова

Кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3904-3628>

Л. В. Веселовський

Кандидат медичних наук,
асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна

Information about authors**S. V. Zaikov**

PhD in Medicine, Professor
Professor of the department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine
E-mail: zaikov1960@gmail.com

A. Ye. Bogomolov

PhD in Medicine, Professor
Professor of the Department of phthysiology, clinical immunology and allergology
National Pirogov Memorial Medical University
56, Pirogov str., 21018, Vinnytsya, Ukraine

N. A. Hritsova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate professor of the department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

L. V. Veselovsky

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of the department department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 07.02.2023 р.
Прийнято до друку / Accepted: 27.02.2023 р.