

© видання для лікаря-практика



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

*Кропив'янка
та ангіонабряк у дітей*

*До питання про сучасні можливості
удосконалення лікування ювенільних
ідіопатичних артритів*

*Алергічний риніт у дітей: нагальні
питання діагностики і терапії*

*Уніфікований клінічний протокол
первинної, вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги
«Аутоімунний гепатит»*

НЕБУФЛЮЗОН®

ТВІЙ ПОДИХ НА ПОВНУ СИЛУ



НЕБУФЛЮЗОН — ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ІГКС



НЕБУТАМОЛ — ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ
ВИСОКА ЛЕГЕНЕВА БІОДОСТУПНІСТЬ

НЕБУФЛЮЗОН (ФЛУТИКАЗОНА ПРОПІОНАТ) 1 МГ/МЛ ОДНОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ ПО 2 МЛ №10 / САЛЬБУТАМОЛ. 1 МГ/МЛ РОЗЧИН ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР

СОСТАВ: действующее вещество: флутиказонпропионат 1 мл суспензии содержит флутиказонпропионата 1 мг

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА: декаметоксин / полисорбат-80 / натрия дигидрофосфат дигидрат / натрия гидрофосфат безводный / натрия хлорид / вода для инъекций.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

Показания: Взрослые и дети старше 16 лет: профилактическое применение при тяжелой степени астмы (больные, нуждающиеся в высоких дозах ингаляционных или пероральных кортикостероидов), лечение обострений астмы. Дети в возрасте от 4 до 16 лет: лечение обострений астмы. Применяют детям от 4 лет.

Побочные реакции: кандидоз полости рта и глотки / со стороны иммунной системы: сообщалось о реакции гиперчувствительности нижеприведенными проявлениями / со стороны эндокринной системы: возможна системная действие, очень редко включает синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение надпочечников / со стороны дыхательной системы: охриплость голоса.

КАТЕГОРИЯ: отпускается по рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

РП МОЗ України №Н/УА/12542/01/01 / РП МОЗ України №Н/УА/12488/01/01 від 10.09.12



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

ЗМІСТ

Лекція

Кропив'янка та ангіонабряк у дітей
О.М. Охотнікова, К.В. Мелліна 5

Актуальна тема

До питання про сучасні можливості
удосконалення лікування ювенільних
ідіопатичних артритів
О.А. Ошлянська..... 16

Огляд

Алергічний риніт у дітей:
нагальні питання діагностики і терапії
О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш,
А.В. Бондаренко та ін. 26

Погляд фахівця

Особливості тиреоїдної
та глюкокортикоїдної активності
при неспецифічних захворюваннях
органів дихання та туберкульозі легень
у пацієнтів старшого віку
А.Д. Тодоріко 37

Иммунные и нейрорегуляторные
нарушения при рожистой инфекции
В.В. Николов, Н.К. Оспанбекова,
Е.В. Денефіль и др. 43

К вопросу о дифференциальной
диагностике конъюнктивитов
А.А. Кучерова, Н.В. Осидач,
Г.П. Победенная 49

Рекомендації

Уніфікований клінічний протокол
первинної, вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги
«Аутоімунний гепатит» 52

Уніфікований клінічний протокол
первинної, вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги дорослим
та дітям «Грип» 60

Нотатки клініциста

Порівняльна характеристика
антигістамінних лікарських засобів
левоцетиризину та цетиризину
при лікуванні хворих на алергодерматози
А.В. Кузнецова 68

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



Понад 140 лабораторних центрів у 34 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний контроль якості

Найкраще сайтове обладнання

Автоматизований лабораторний процес

>210'000 КЛІЄНТІВ НА МІСЯЦЬ

Більше ніж 1500 лабораторних тестів

0 800 50 70 30
Кликаючи на стандартну телефонну лінію

www.synevo.ua

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

facebook.com/SynevoLab

АДРЕСИ ЛАБОРАТОРНИХ ЦЕНТРІВ

м. Київ:
пр-т Ак. Палладіна, 46/2
вул. Ахматової, 14-А
пр-т Бажана, 36-А
вул. Білоруська, 32
вул. Велика Васильківська, 136
вул. Вишгородська, 56/2 та 126
пр-т Гагаріна, 9
пр-т Гер. Сталінграду, 8
пр-т Головіцький, 98/2 та 126
вул. Данькевича, 16
вул. Драйзера, 24
вул. Закревського, 51/2
вул. Княжий Затон, 4
вул. Костянтинівська, 20
пр-т Курбаса, 16-А
вул. Курнатовського, 4-Б
вул. Луначарського, 10
вул. Малиновського, 9
вул. Маршала Тимошенка, 18
вул. Межова, 24
вул. Мішуги, 3-В
пр-т Перемоги, 16, 45 та 108/1
вул. Північна, 2/58
вул. Підвисоцького, 6
вул. Попудренка, 46/2-А
вул. Прилужна, 4/15
вул. Серафимовича, 13-А (скоро)
вул. Симиренка, 2/19
вул. Теліги, 3
вул. Фрунзе, 111/2
б-р Чокотівський, 19
вул. Шота Руставелі, 40
вул. Щербакова, 57

Київська область і регіони
м. Біла Церква:
вул. Торгова площа, 10
б-р 50-річчя Перемоги, 177
м. Бровари:
вул. Незалежності, 12-В
м. Буча: вул. Енергетиків, 14
м. Вінниця: вул. Пирогова, 39
пр-т Коцюбинського, 50
вул. 50-річчя Перемоги, 33
Хмельницьке шосе, 96-Б
м. Дніпропетровськ:
пр-т Леніна, 62
пр-т Маршала Жукова, 15
м. Дніпропетровськ:
пров. Фестивальний, 5
вул. Шолохова, 7
пр-т Пушкіна, 29
ж/м Тополя-2, 28, корп. 3/3
пр-т ім. Газети «Правда», 1
пр-т ім. Газети «Правда», 115
вул. Привокзальна, 4
вул. Гоголя, 15; вул. Тітова, 29
пр-т Героїв, 19
вул. Моніторна, 10
м. Житомир:
вул. Велика Бердичівська, 39
м. Запоріжжя:
бул. Шевченка, 4
пр-т Металургів, 24
м. Івано-Франківськ:
вул. Галицька, 145
вул. Мазепи, 29
м. Кіровоград:
пр-т Правди, 11/31
вул. В. Перспективна, 1-Б
м. Ковель: вул. Грушевського, 11
м. Краматорськ:
вул. Катеринича, 17
вул. Вознесенського, 17
м. Кременчук:
вул. Першотравнева, 57

м. Кривий Ріг: пр-т Миру, 37
пл. Визволення, 3
вул. Димитрова, 29
м. Луцьк: пр-т Волі, 14
пр-т Відродження, 26
вул. Чорновола, 1
вул. Гулака-Артемовського, 18
м. Львів: вул. Сихівська, 21
вул. Некрасова, 15
вул. Чорновола, 2-Б
вул. Любінська, 104
вул. Чупринки, 62
вул. Личаківська, 12
вул. Мазепи, 25-Б
вул. Коновальця, 33
пр-т Червоної Калини, 53
м-н Центральний, 5
м. Маріуполь: пр-т Леніна, 95-Б
м. Миколаїв:
вул. Московська, 20-А
м. Мукачеве:
вул. Космонавта Бєляєва, 11/1
вул. Генерала Петрова, 37
м. Одеса: вул. Корольова, 5
вул. Сегедська, 14-А
вул. Пастера, 28
вул. Генузька, 20
вул. Катеринівська, 63
вул. Єврейська, 54
Дніпропетровська дорога, 149
пр-т Адміральський, 29
вул. Генерала Петрова, 17/2
вул. Добровольського, 136
вул. Корольова, 79
вул. Новосельського, 94
м. Павлоград: вул. К. Маркса, 90
м. Полтава: вул. Гоголя, 30
вул. Жовтнева, 77-А
м. Рівне: вул. Київська, 56-В
вул. 16 Липня, 6-В
вул. Мірюженка, 31
м. Суми: пр-т Шевченка, 1
вул. Харківська, 3
м. Тернопіль: вул. Миру, 3-А
вул. Кн. Острозького, 1
б-р Петлюри, 2
пр-т Бандери, 70
м. Трускавець: вул. Річки, 6-А
вул. Данилишиних, 62
м. Ужгород: пр-т Свободи, 43
вул. Підгірна, 31
м. Харків: вул. Дерев'янка, 58
вул. Героїв Праці, 24
вул. Петровського, 35-А
вул. Роганська, 89
вул. Танкопія, 23
вул. Плотавський Шлях, 161
вул. Гв.-Широнінська, 29-А
вул. Лермонтовська, 27
вул. Шекспіра, 1
м. Херсон: пров. Козацький, 19
м. Хмельницький:
вул. Подільська, 54
вул. Кам'янецька, 107
м. Черкаси:
вул. Менделєєва, 7
б-р Шевченка, 243
вул. 30-річчя Перемоги, 10/1
вул. Розі Люксембург, 210/1
вул. Чехова, 101
м. Чернівці: вул. Садова, 6
вул. Авангардна, 53
вул. Василе Александрі, 2-Б
вул. Героїв Майдану, 85
м. Чернігів:
вул. Комсомольська, 58
вул. Рокоссовського, 70

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Арттюніна

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

Генеральний директор
Анастасія Чаплиженко

Шеф-редактор проекту
Анна Артюх
artiyukh.kiai@gmail.com
journal_kiai@id-zu.com

Відповідальний секретар
Олена Білоконь

Медичний редактор
Євгенія Канівець

Літературний редактор
Олена Білоконь

Начальник відділу реклами
Анастасія Чаплиженко
(044) 391-31-42
chaplyzhenko@id-zu.com

Менеджер з реклами
Марина Артеменко
(044) 391-31-40(44)
artemenko@id-zu.com

**Відділ передплати
та розповсюдження**
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 15651-4123ПР від 03.09.2009 р.

Індекс видання: 94977

Підписано до друку 19.02.2015 р.
Друк – ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Наклад 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів автора.
За достовірність фактів, цитат, імен та інших
відомостей відповідають автори. Редакція
залишає за собою право редагувати
та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою © публікуються
на правах реклами. Позначка ©
використовується для публікацій рекламного
характеру, які містять інформацію про
медичні лабораторії, послуги медичних
клінік, медичну апаратуру тощо, а також про
лікарські засоби, які не внесені до переліку
заборонених для рекламування. Публікації
з позначкою Ф містять інформацію про
лікарські засоби і призначені для медичних
і фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної
в цьому виданні або наданої для
розповсюдження на спеціалізованих заходах
з медичної тематики, у першу чергу
визначається Законом України № 123/96-ВР
від 04.04.1996 «Про лікарські засоби».
Відповідальність за зміст рекламних
та інформаційних матеріалів несуть особи,
які подали зазначені матеріали для їх
розміщення у виданні.

Повне або часткове відтворення та
розмноження в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні, допускається
тільки з письмового дозволу редакції
та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

© Іванченко І.Д., 2007

Адреса редакції
04123 м. Київ,
вул. Світлицького, 35 А, 2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-45

Редакційна колегія

Імунологія, алергологія

Альопшина Р.М. (Луганський державний медичний університет*),
Бережна Н.М. (Інститут експериментальної патології, онкології
та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України), **Гришило П.В.** (Інститут
фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського**),
Дранник Г.М. (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*),
Інститут урології), Зайков С.В.** (Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*), **Казмірчук В.Є.** (Національний
медичний університет ім. О.О. Богомольця*), **Кузнецова Л.В.**
(Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Лісяний М.І. (Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова**),
Мельников О.Ф. (Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка**),
Пухлик Б.М. (Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова*), **Чоп'як В.В.** (Львівський національний
медичний університет ім. Данила Галицького*)

Внутрішні хвороби

Березняков І.Г. (Харківська медична академія післядипломної
освіти*), **Іванов Д.Д.** (Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика*), **Кравчун П.Г.** (Харківський національний
медичний університет*), **Мостовий Ю.М.** (Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова*),
Перцева Т.О. (Дніпропетровська державна медична академія*),
Фещенко Ю.І. (Інститут фтизіатрії та пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського**), **Ходош Е.М.** (Харківська медична академія
післядипломної освіти*), **Яшина Л.О.** (Інститут фтизіатрії
та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського**)

Педіатрія

Крамарев С.О. (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*), **Марушко Ю.В.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Охотнікова О.М.** (Національна
медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Третякова О.С. (Кримський державний медичний університет
ім. С.І. Георгієвського*), **Чернишова Л.І.** (Національна медична
академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*)

Інфекційні хвороби

Андрейчин М.А. (Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського*), **Возіанова Ж.І.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Малий В.П.** (Харківська
медична академія післядипломної освіти*)

Оториноларингологія

Заболотний Д.І. (Інститут оториноларингології
ім. О.С. Коломійченка**), **Мітін Ю.В.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Попович В.І.** (Івано-Франківський
національний медичний університет*)

Ревматологія

Шуба Н.М. (Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика*), **Яременко О.Б.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*)

Дерматовенерологія

Андрашко Ю.В. (Ужгородський національний університет
МОН України), **Коган Б.Г.** (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*), **Калюжна Л.Д.** (Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Мавров Г.І. (Інститут дерматології та венерології**),
Степаненко В.І. (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*)

*установа МОЗ України, ** установа АМН України

Партнери журналу:
Асоціація алергологів України
Українське товариство фахівців з імунології,
алергології та імунореабілітації



О.М. Охотнікова, д.м.н., професор,
зав. кафедри педіатрії № 1,
К.В. Мелліна
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика



Д.м.н., професор
О.М. Охотнікова

Кропив'янка та ангіонабряк у дітей

Кропив'янка (КР) відома здавна. Перші свідчення про неї належать Гіппократу, який описав висип при опіку кропивою та відмітив ідентичні симптоми у хворих з патологією травного тракту, але сам термін «кропив'янка» належить William Cullen (1769). Heinrich Quincke у 1882 р. вперше повідомив про ангіоневротичний набряк (АН), який довгий час носив його ім'я, а нині має назву «ангіонабряк». Важливим етапом у вивченні АН було визначення фізіологічної ролі гістаміну в роботах Дейла (1910) і Льюїса (1924). W. Ossler першим описав спадковий АН у 1882 р., проте лише через 11 років Donalds і Evans визначили особливості його патогенезу як біохімічні зміни у системі комплементу.

Кропив'янка (від лат. *urtica* — кропива) — загальна назва групи захворювань, основним клінічним симптомом яких є транзиторні сверблячі пухири різного розміру від кількох міліметрів до 10 і більше сантиметрів, які чітко контуровані та здіймаються над поверхню шкіри. Елементи можуть поширюватися на всю поверхню тіла. Важливими властивостями пухиря, що мають діагностичне значення, є його швидка, іноді миттєва, поява, короткочасність існування (до 24 год) і зворотність без залишкових проявів. Синонімами КР є кропивниця гостра, жалюча, жалібниця, жиговиця.

Ангіонабряк (гострий АН, набряк Квінке) вважають одним з варіантів КР, при якому набряк поширюється на більш глибокі шари дерми або підшкірну основу. Він характеризується гостро виникаючим і спонтанно

зникаючим, інколи рецидивним, набряком окремих ділянок шкіри та слизових оболонок. Синоніми ангіонабряку — гігантська КР, АН, кропив'янка Мілтона.

Спадковий АН (САН) — захворювання, яке характеризується рецидивними набряками шкірних покривів і слизових оболонок, аутосомно-домінантним типом успадкування та обумовлене генетичним дефектом інгібітора першого компоненту комплементу (комплемент-залежний набряк) — С1-інгібітора. В сучасній літературі є свідчення про автозапальний механізм хвороби.

Шифр МКХ-10:

- L-50 — Кропив'янка.
- L-50.0 — Алергічна кропив'янка.
- L-50.1 — Ідіопатична кропив'янка.
- L-50.2 — Кропив'янка, що викликана дією низької чи високої температури.
- L50 — Дермографічна кропив'янка.
- L50.4 — Вібраційна кропив'янка.
- L50.5 — Холінергічна кропив'янка.
- L50.6 — Контактна кропив'янка.
- L50.8 — Інша кропив'янка.
- L50.9 — Неуточнена кропив'янка.
- L56.3 — Сонячна кропив'янка.
- R83.8 — Кропив'янка новонародженого.
- T78.3 — Гігантська кропив'янка/ангіоневротичний набряк.
- L28.2 — Папульозна кропив'янка.
- D84.1 — Дефект в системі комплементу.

Епідеміологія

КР є поширеною в усьому світі хворобою, яка зустрічається частіше, ніж реєструється. Кожна третя людина хоч раз у житті мала прояви гострої КР. Хронічна її форма зустрічається у 10% випадків, хоча деякі автори вважають, що частота хронізації процесу сягає 25–30%. Поширеність хронічної КР (ХКР) у популяції коливається в межах 0,1–5%. Жінки хворіють у 2 рази частіше, ніж чоловіки. У дітей перших 2 років життя, як правило, зустрічаються тільки гострі форми, у хворих віком від 2 до 12 років – гострі та хронічні, але переважають гострі. У підлітків процес частіше набуває хронічного характеру. Раніше вважалось, що ХКР у дітей раннього віку зустрічається зрідка, однак результати досліджень останніх років у Росії свідчать про протилежне. Все частіше трапляються випадки, коли рецидиви КР та алергічні набряки діагностують у дітей раннього віку і навіть на першому році життя. Гостра КР частіше виявляється у дітей з atopією. 16,2% дітей молодшого віку з atopічним дерматитом мають симптоми КР, а у 50% дітей з гострою КР спостерігаються прояви інших алергічних захворювань. У 20% дітей з ХКР симптоми зберігаються протягом наступних 10 років.

Класифікації

Окремої класифікації хвороби у дітей не існує. Традиційно КР поділяють за тривалістю перебігу, ймовірними етіологічними чинниками і патогенетичними механізмами. В наш час виділяють також спадкові форми та захворювання, що належать до КР історично.

За тривалістю перебігу КР поділяють на:

- гостру КР (тривалість висипань до 6 тиж);
- ХКР (тривалість висипань понад 6 тиж; елементи можуть виникати майже щоденно чи мати рецидивний перебіг, а вільні від висипу періоди становлять від декількох днів до кількох тижнів).

Класифікація, яка у 1988 р. запропонована S. Fineman і модифікована у 2000 р. Е.С. Феденко, натеper найбільш повно відображає етіопатогенетичні характеристики КР.

Класифікація КР:

- **Імунологічно обумовлена:**
 - анафілактичний тип;
 - цитотоксичний тип;
 - імунокомплексний тип.
- **Анафілактоїдна:**
 - викликана агентами, що вивільняють медіатори;
 - аспірин-залежна.
- **Фізична КР:**
 - дермографічна;
 - КР, що викликана тиском;
 - вібраційна;
 - холодова;
 - сонячна;
 - КР внаслідок дії високої та низької температури.
- **Особливі форми КР:**
 - холінергічна;
 - адренергічна;
 - контактна (алергічна чи псевдоалергічна);
 - аквагенна.
- **Рідкісні форми КР:**
 - синдром Шнітцлера (ХКР з моноклональною IgM-гамапатією);

- синдром Muckle-Wells (КР, нейросенсорна тугоухість, амілоїдоз нирок);
- рецидивний набряк з гіпереозинофілією (Gleich-синдром) – рідкісна хвороба, при якій рецидивні набряки поєднуються з еозинофілією крові і тканин, КР, лихоманкою та лейкоцитозом;
- дефіцит 3В-інактиватора комплементу.
- **Захворювання, що відносять до КР історично:**
 - пігментна КР (мастоцитоз);
 - уртикарний васкуліт;
 - спадкова холодова КР.

У 1999 р. В.І. Пицький і співавт. запропонували **класифікацію форм та клініко-патогенетичних варіантів КР з акцентом на роль у патогенезі патології травного каналу:**

- Алергічна КР:
 - без супутніх захворювань органів травлення;
 - із супутнім захворюванням органів травлення.
- Псевдоалергічна КР:
 - зумовлена раніше перенесеними гепатотоксичними впливами та інфекціями (гепатит А і В, малярія, черевний тиф, дизентерія, сепсис тощо);
 - пов'язана з підвищеною чутливістю до ненаркотичних анальгетиків (похідних саліцилової кислоти, піразолону, нестероїдних протизапальних препаратів), тартазину;
 - зумовлена паразитарними захворюваннями.

У 2001 р. Європейською академією алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) запропоновано визначати КР, яка зумовлена імунними механізмами, терміном «алергічна кропив'янка» в тому разі, якщо вона асоційована з IgE-антитілами, тому доцільно використовувати термін «IgE-опосередкована кропив'янка». ХКР запропоновано розглядати як неалергічну (псевдоалергічну) доти, доки не буде визначена участь імунних механізмів у її розвитку. На практиці частіше використовують термін «хронічна ідіопатична кропив'янка» (ХІК), оскільки у 90% випадків не вдається визначити її причину.

Етіологія

КР – поліетіологічне захворювання. Найбільш частими чинниками гострої КР виступають:

- медикаменти;
- харчові продукти;
- харчові домішки;
- інфекційні агенти;
- гельмінтози;
- супутні соматичні захворювання (органів травлення, залоз внутрішньої секреції);
- інгаляційні алергени (пилки рослин, домашній пил, спори грибів, побутові хімічні речовини, лакекс, кислоти, луки);
- отрута перетинчастокрилих комах;
- психологічні та емоційні перевантаження;
- різні фізичні впливи на шкіру (високі та низькі температури, тривале стиснення, тертя, вібрація, інсоляція);
- спадкові причини.

Харчові продукти можуть бути істинними алергенами, але в дитячому віці вони частіше викликають псевдоалергічні реакції.

Продукти, які містять збільшену кількість амінів або належать до гістамінолібераторів:

- ферментовані сири, ковбаса салями, консерви (гістамін);
- шоколад, сир рокфор, консервована риба (тирамін);
- морепродукти, горіхи, боби, копченості.

Продукти, що містять саліцилати: абрикоси, апельсини, виноград, ожина, полуниця, мигдаль, малина, м'ята, огірки, персик, слива, смородина, томати, яблука, банани, зелений горошок, вишня.

Патогенез

В основі механізму розвитку різновидів КР лежить дегрануляція опасистих клітин (мастоцитів) і базофілів. 93% маси цих клітин складають базофільні гранули, що містять вазоактивні речовини та їх медіатори, такі як гепарин, кислоти мукополісахариди, гістамін, серотонін, хемотаксичні фактори еозинофілів і нейтрофілів, гіалуронову кислоту, глікопротеїди та фосфоліпіди, протеолітичні ензими (катепсин G). Вивільнення біологічно активних речовин призводить до збільшення проникності стінок судинного русла та розвитку гострого набряку периваскулярних тканин. При ураженні підшкірного і підслизового шару дерми розвивається ангіонабряк. Також можливе ураження кон'юнктиви, слизових оболонок рота, носа, бронхів, травного тракту з розвитком набряку язика, гортані та симптомів бронхообструкції.

Дегрануляція мастоцитів може бути спричинена різними чинниками. При фіксації IgE на мембрані клітини **внаслідок контакту зі специфічними алергенами розвиваються алергічні реакції I (негайного) типу** — така КР має **гострий перебіг** і частіше спостерігається в дитячому віці (рис. 1, 2). В етіологічному спектрі переважають харчові алергени, особливо облігатні. До них відносять: коров'яче молоко, курячі яйця, рибу (частіше тріска), морепродукти, горіхи, екзотичні фрукти, полуниця, дріжджі, спеції, мед. Після вживання алергенних продуктів висип зазвичай з'являється через 30 хв—2 год. У деяких випадках для появи симптомів захворювання необхідна наявність інших провокуючих факторів, наприклад, збільшене фізичне навантаження. У цих випадках в анамнезі пацієнтів часто мають місце atopічні захворювання, а шкірні тести і рівні специфічних IgE-антитіл — позитивні до підозрілого продукту. Харчові добавки/консерванти переважно спричиняють неіммунну форму КР.



Рис. 1. Гостра КР у дівчинки 10 років: яскрава гіперемія ділянок шкіри на обличчі і шиї; множинні елементи висипу середнього розміру круглої форми з вираженим набряком дерми і пухирем у центрі

Анафілактичний тип гострої КР може виникнути також у результаті експозиції інших алергенів (інсектних, епідермальних, медикаментозних, побутових). Гостра КР може розвиватись у хворих на поліноз після вживання продуктів, що можуть перекресно реагувати з пилом. Велике значення має медикаментозна алергія. Часто алергію спричиняють антибіотики, зокрема пеніцилінового ряду, сульфаніламід, вітаміни групи В, білкові препарати, нестероїдні протизапальні препарати, опіати, рентген-контрастні препарати з йодом, ангіотензин, міорелаксанти та інші. В деяких випадках КР може починатися через декілька днів або навіть тижнів після прийому препарату, наприклад, через 14 днів після закінчення лікування пеніциліном. Гостра КР може бути єдиним проявом анафілаксії, а може поєднуватись з ураженням інших органів і систем.

При фіксації на мембранах імунних комплексів, фрагментів комплементу, зокрема анафілатоксинів C3a, C4a, C5a, може розвиватись **імунотоксичний тип реакції**, який відіграє провідну роль у патогенезі сироваткової хвороби.

Цитотоксичний тип гострої КР спостерігається при переливанні крові. В її патогенезі відіграють роль IgG-та IgM-антитіла, що реагують з ізоантигенами на еритроцитах донора, внаслідок чого активуються система комплементу і продукція біологічно активних медіаторів, особливо 3a- і 5a-анафілатоксинів.

Процеси дегрануляції запускаються також різними цитокінами — інтерлейкіном-1 (ІЛ-1) і ІЛ-8, нейропептидами (субстанція Р, соматостатин), гістамін-релізінг-протеїнами, лімфокінами. Деякі лікарські препарати, які фіксуються безпосередньо на мембрані опасистих клітин, можуть зумовлювати вивільнення гістаміну без попереднього розвитку гіперчутливості та залучення у процес імунних механізмів. До таких лікарських засобів належать: кодеїн, антикоагулянти кумаринового ряду, різні декстрини, морфін, поліміксин, індометацин, сульфаніламід, рентген-контрастні речовини.

Нестабільність мембран мастоцитів може бути зумовлена вродженими дефектами, і тоді будь-який фізичний вплив (високі або низькі температури, механічний вплив, вібрація, тривалий тиск та ін.) може спричинювати викид з клітини біологічно активних речовин. Є думка, що крім гістаміну такий саме вплив на судини притаманний і серотоніну. Причому останній синтезується не тільки в гранулах опасистих клітин, а і у тромбоцитах, і його вивільнення відбувається у процесі їх агрегації. Доведено, що агрегація тромбоцитів при КР регулюється тромбоцит-активуючим фактором — речовиною, яка виділяється самими опасистими клітинами під час IgE-опосередкованої дегрануляції.

На процес утворення пухири впливають й інші медіатори. Так, ацетилхолін, який вивільнюється з нервових синапсів, впливає на кровоносні судини аналогічно гістаміну і серотоніну. Крім того, сам ацетилхолін може



Рис. 2. Гостра КР у хлопчика 1,5 років: множинні ділянки висипу округлої форми на шкірі правої гомілки з набряком дерми і пухирем у центрі, набряк стопи і зливні уртикарні елементи

привести до дегрануляції опасистих клітин. Ці реакції лежать в основі холінергічної КР. У стресових ситуаціях надлишок адреналіну та норадреналіну може привести до утворення пухирів. Ці нейромедіатори здатні змінювати чутливість судинних рецепторів до дії ацетилхоліну.

Отже, в основі виникнення уртикарного висипу лежать чисельні чинники та механізми, що призводять до підвищення проникності мембран опасистих клітин з подальшим розвитком периваскулярного набряку. Однак, слід підкреслити, що механізми розвитку багатьох різновидів КР, особливо її фізичних варіантів, остаточно ще не з'ясовані.

ХКР становить 90% від усіх випадків захворювання. IgE-залежний механізм у її розвитку відіграє незначну роль. У більшості випадків причину встановити не вдається всіма існуючими на тепер засобами. У більшості хворих визначаються псевдоалергічні реакції на харчові продукти і харчові домішки (рис. 3). У дітей часто простежується зв'язок ХКР з вогнищами хронічної інфекції та їх загостреннями. Хронічні тонзиліти, синусити, отити, карієс зубів, одонтогенний чи посттравматичний остеомієліт, хронічні холецистит, коліт, аднексит та інші захворювання можуть сприяти хронізації процесу.

У генезі ХКР також має значення вірусна інфекція. Добре відомо поєднання гепатиту С і холодової КР внаслідок фіксації кріоглобулінів у судинній стінці. Значну роль у розвитку хвороби відіграють віруси герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, часті ГРЗ. Деякі фахівці приділяють важливе значення у розвитку ХКР протозойним інфекціям (лямбліозу, трипаномозу), гельмінтозам (аскаридозу, ентеробіозу, ехінококозу, стронгілоїдозу, трихінельозу, шистосомозу).



Рис. 3. ХКР у дівчини 16 років

Особлива увага в діагностиці ХКР надається мікотичній сенсibilізації до дріжджових грибів роду *Candida* (33% хворих), а також подальшому розвитку дисбіозу кишечника, який має місце у 90% пацієнтів. Давно відомий зв'язок ХКР з гастроінтестинальною патологією (ферментопатії, хронічні гастрити, коліти, хвороби гепатобіліарної системи). Деякі дослідники відзначають взаємозв'язок між інфікуванням *Helicobacter pylori* та розвитком і персистенцією ХКР.

Вважають, що у 30–52% хворих хронічний характер КР обумовлений її аутоімунним генезом. В основі аутоімунних реакцій лежить утворення антитіл до IgE-рецепторів (25%) або до IgE-антитіл (5%), що зв'язані з рецептором. Обидва види антитіл здатні спричинювати дегрануляцію опасистих клітин. Можливий зв'язок КР з патологією ендокринних залоз, зокрема описано випадки її виникнення у хворих із захворюваннями щитоподібної залози. Відзначено часте поєднання КР з аутоімунним тиреоїдитом.

До факторів, що провокують КР, належить низка соматичних захворювань та ідентифікованих чинників:

- системних хвороб — системних васкулітів, системного червоного вовчаку, ювенільного ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена;
- хвороби Ходжкіна, мієломної хвороби, злоякісних пухлин;
- цукрового діабету;
- гінекологічних порушень;
- аероалергенів (парфумерних засобів, домашнього пилу, вовни, лупи і сечі тварин, спор грибів, формальдегіду);
- психоемоційних перенавантажень.

Найбільш об'єктивним методом визначення відмінностей між гострою та хронічною формами КР є гістологічне дослідження матеріалу, який отриманий методом пункційної біопсії шкіри з уртикарного елемента. Висип при гострій КР морфологічно представлений обмеженим набряком шипуватого шару дерми, що розширює колагенові волокна внаслідок збільшеної проникності дрібних судин, переважно посткапілярних венул. Головна ознака ХКР — це периваскулярний клітинний інфільтрат, який складається здебільшого з Т-лімфоцитів, мононуклеарних клітин, нейтрофілів і базофілів. За клітинним складом периваскулярного інфільтрату відрізняють лімфоцитарну і нейтрофільну КР. Останню реєструють майже у 20% хворих на ХКР. Нейтрофільна інфільтрація при цьому не призводить до ушкодження судин, тому ознаки уртикарного васкуліту відсутні.

Нейтрофільну КР розглядають як перехідну форму між звичайною ХКР та уртикарним васкулітом. Нейтрофільна КР часто супроводжується збільшенням ШОЕ та лейкоцитозом. Як правило, нейтрофільну КР відрізняє від лімфоцитарної більш тяжкий перебіг та низька ефективність H_1 -антигістамінних препаратів (АГП).

Особливості патогенезу фізичної КР

Холінергічна КР (генералізована теплова КР) частіше спостерігається серед підлітків і молодих людей. Вона проявляється у вигляді нападів. У хворого на тлі сильного потовиділення раптово з'являються свербіж, дрібні

(1–5 мм) уртикарії з гіперемією по краях, які локалізуються на верхній половині тулуба, обличчі, шиї і руках. Елементи часто зливаються і набувають генералізованого характеру. У тяжких випадках може виникнути напад бронхіальної астми, який триває від кількох хвилин до кількох годин. Наступний напад виникає не раніше ніж через 24 год. Етіологічними факторами виступають стрес, фізичні вправи, тепловий вплив (гарячий душ, ванна). Патогенез холінергічної КР пов'язаний з реакціями вегетативної нервової системи і вивільненням ацетилхоліну з холінергічних нервових закінчень. Ацетилхолін спричинює судинну реакцію, схожу з реакцією на гістамін. Можлива також автосенсибілізація до ацетилхоліну. Більшість хворих відмічають погіршення стану взимку. Можливі рецидиви КР.

Дермографічна КР (уртикарний дермографізм) – патологія, при якій виникають лінійні уртикарії та почервоніння шкіри внаслідок механічного подразнення шкіри (рис. 4). Характерна їх локалізація в місцях тривалого тиску предметів одягу та у шкірних складках. Уртикарії можуть виникнути негайно або протягом 4–6 год після механічного подразнення шкіри. Під час висипання можуть спостерігатися системні реакції. В основі розвитку такого різновиду КР лежить дисбаланс вегетативної регуляції зі збільшеним тонусом блукаючого нерва, який призводить до викиду ацетилхоліну. Свербежу шкіри при цьому немає. Уртикарний дермографізм часто пов'язаний з гострими і хронічними інфекціями, гельмінтозами, значною перевтомою, прийомом лікарських засобів. Жалення та укуси комах, сімейний характер дермографізму і мастоцитозу сприяють розвитку уртикарного дермографізму.

Сонячна КР зустрічається в популяції зрідка. Типовий висип виникає через декілька хвилин після ультрафіолетового опромінення і зникає через 3–4 год (рис. 5). У випадку фіксованої сонячної КР висип з'являється на одних і тих самих ділянках шкіри, навіть у разі опромінення всього тіла. Захворювання пов'язане з генетичним дефектом метаболізму порфірину у хворих на еритропоетичну порфірію. Цей дефект призводить до фотоактивації системи комплементу. Слід зазначити, що системні реакції виникають рідко.

Вібраційна КР – рідкісна патологія. Внаслідок безпосередньої дії вібрації підвищується проникність стінок судин. Можливі системні реакції. Типовим є спадковий характер і розвиток хвороби у дитячому віці.

Адренергічну КР іноді розглядають як варіант холінергічної. Вона може бути відтворена внутрішньошкірним

введенням норадреналіну і купіруватися прийомом β -блокаторів. Для висипу характерні невеликі папули з білим ореолом.

Аквасенна КР – також рідкісне захворювання. Висипання виникають тільки після контакту з водою будь-якої температури.

Холодова КР не належить до фізичних КР. Пухири або АН виникають під дією холодного, особливо вологого, повітря, води чи їжі. Як прояв КР на шкірі може бути тільки свербяча еритема. Набряк язика або гортані розвивається зрідка, але можуть бути системні реакції у вигляді головного болю, блювання, колапсу, тахікардії. Хворим на холодову КР небезпечно купатися у холодній воді. Типовим прикладом індукованої холодом КР є поява уртикарій під час фізичних навантажень при низькій температурі.

Холодова КР може бути спадковою або набутою. **Виділяють негайну форму**, коли через декілька хвилин з'являються гарячі плями або вузлики (не пухири), тремор, температура, міалгії, головний біль; і **уповільнену форму**, при якій симптоми недуги з'являються через 9–18 год і зникають через 2–3 дні. У разі місцевого або загального переохолодження велику роль відіграє утворення криоглобулінів та/або холодних гемолізінів, що циркулюють у крові та індукують дегрануляцію мастоцитів і базофілів, активацію тромбоцитів, фактору некрозу пухлин і простагландинів. Механізм розвитку холодової КР остаточно не з'ясований, але останнім часом у зв'язку з розширенням діагностичних можливостей сімейну холодову КР відносять до автозапальних захворювань.

Теплова КР зустрічається рідше, ніж холодова. Її ознаки з'являються під дією гарячої води (40–45 °C), зазвичай улітку, в сильну спеку. Механізм її розвитку не з'ясований.

Контактна КР є проявом алергічної реакції, що виникає внаслідок контакту шкіри з причинно-значущим агентом, наприклад латексом.

Папульозна КР частіше пов'язана з гіперчутливістю до слини жалючих комах (блохи, воші, комах).

Мастоцитоз (пігментна КР) – системне захворювання з можливим ураженням шкіри, кісток, внутрішніх органів, таких як кістковий мозок, печінка, селезінка, лімфатичні вузли (у дорослих). Хвороба пов'язана з проліферацією опасистих клітин та їх дегрануляцією у сполучній тканині цих органів. Майже у 55% пацієнтів мастоцитоз проявляється у віці до 2 років і навіть у новонароджених, у 10% хворих – у віці з 2 до 15 років.



Рис. 4. Дермографічна КР у юнака 17 років



Рис. 5. Сонячна КР у хлопчика 5 років



Рис. 6. Мастоцитоз (пігментна КР) у дівчинки 3 років): великі зливні ділянки пігментації на тулубі, стегнах і гомілкях. На непігментованих ділянках шкіри уртикарні елементи середнього розміру округлої форми з пухирем у центрі

У переважної більшості дітей вражається тільки шкіра. Можливе ізольоване ураження або поєднання уражень шкіри із системними проявами. Більшість клінічних форм мастоцитозу має доброякісний перебіг, зрідка можуть бути злоякісні варіанти хвороби.

Шкірні прояви мастоцитозу носять назву пігментної КР. Типовий висип представлений рецидивними плямами чи папулами коричнево-рожевого кольору, різних розмірів (частіше діаметром 3–8 мм) і локалізації, що нагадує дермографізм (рис. 6). При терті пляма перетворюється на пухир (симптом Дар'є; рис. 7). У дитячій практиці описані випадки вузлуватого мастоцитозу, що виникає у віці до 2 років, коли з'являються пласкі бляшки жовтуватого кольору діаметром до 15 мм з гладенькою поверхнею, а також дифузного і бульозного мастоцитозу.

Є дані, що у 18% дітей з мастоцитозом у біоптатах кісткового мозку виявляється мастоцитарна інфільтрація. Такі діти потребують більшої уваги і моніторингу стану здоров'я до підліткового віку. Як правило, в більшості випадків елементи самостійно проходять у підлітковому віці, в 25% хворих вони зникають у дорослий період життя, а у 5% дітей залишаються прояви системного мастоцитозу. У пацієнтів з мастоцитозом частіше відзначають поєднання шкірних уражень із системними (анафілактичними) проявами інсектної алергії на отруту перетинчастокрилих комах.

Уртикарний висип може бути одним з проявів васкуліту. Дебют вузликового поліартеріїту, системного червоного вовчаку, гепатиту В і С, герпесасоційованих вірусних інфекцій, геморагічного васкуліту, сироваткової хвороби часто супроводжується характерним висипом (рис. 8). На відміну від звичайної КР при васкуліті пухир (як елемент) утримується понад 24 год. Свербежу, як правило, немає, але можуть бути больові відчуття. При підозрі на васкуліт показана біопсія характерного елемента висипу для гістологічного дослідження, при якому відзначаються морфологічні зміни, що характерні для лейкоцитокластичного васкуліту.

Клінічна картина

КР може виникнути в будь-якому віці, навіть у немовлят. Дерматит при КР характеризується мономорфним висипом, первинним елементом якого є пухир. Висипання з'являються раптово. Їм передують значний свербіж шкіри, інколи непереносимий. Пухирі — червоні, рожеві, білі, мають різноманітну форму. Центральна частина пухиря трохи випинається над шкірою, по краях — зона гіперемії. Розмір елементів коливається від макової зернини до кількох сантиметрів. Пухирі зливаються між собою, утворюють елементи з нерівними химерними краями («фігурна» КР).

У випадку дермографічної КР або КР внаслідок стиснення основний елемент своєю формою та розміром повторює слід предмету, яким наносилось подразнення (шпатель, ремінь, джгут тощо; див. рис. 4).

Локалізація і кількість основних елементів можуть бути різними: від поодиноких пухирів до ураження більшості поверхні шкіри. Інтенсивність кольору і чіткість меж ураження зменшуються з часом. Висип і свербіж зникають через 1–2 год, але одночасно можуть з'являтися на інших ділянках шкіри. Тривалість КР визначається не часом існування одного елемента, а часом між появою першого і зникненням останнього пухиря. При тривалості висипань понад 6 тиж процес розцінюють як хронічний. За наявності рецидивів після ремісії різної тривалості КР характеризують як хронічну рецидивну. У дітей віком до 3 років КР може перебігати як свербіж (строфулюс).

На шкірі задньої поверхні верхніх і передньої поверхні нижніх кінцівок, рідше на обличчі, тулубі та животі виникають сверблячі папули — 10–20 мм. Це особлива форма КР — **папульозна**. Для неї характерна **клітинна периваскулярна інфільтрація**. При розчухуванні можливе вторинне інфікування. При цьому різновиді КР слизові оболонки не вражаються. Найчастіше висип виникає після вживання харчових продуктів: яєць, цукру, яблук, молока, моркви, шоколаду, виробів з пшеничного борошна тощо. У віці 7–8 років свербіж самостійно зникає.

До рідкісних форм КР відносять **бульозну** (як варіант поліморфної ексудативної еритеми) і **геморагічну КР**. При останній на тлі високої проникності судин еритроцити виходять за межі судинного русла і після розпаду залишають на шкірі пігментні плями, які зникають протягом декількох днів. Це КР з пігментацією,



Рис. 7. Мастоцитоз (пігментна КР) у хлопчика 5 років (а). Симптом Дар'є (б)



Рис. 8. Уртикарний васкуліт при шкірній формі вузликового поліартеріїту у дитини 6 міс (власне спостереження): симетричний поширений уртикарний гірляндоподібний висип на шкірі стегон, гомілок і стоп з невеликими поверхневими некрозами на стопах

але не пігментна (мастоцитоз). Окрім висипань при гострій КР часто у процес можуть залучатися слизові оболонки з появою симптомів набряку глотки, гортані, стінок бронхів, стравоходу, шлунку та інших органів. У дитини можуть виникнути ІgЕ-залежні прояви у вигляді риніту, нападу бронхіальної астми і навіть анафілактичного шоку. У 50% дітей разом з КР розвивається підшкірний набряк або алергічний АН.

Клінічно АН виглядає як чітко локалізована ділянка набряку шкіри і підшкірного шару. Йому притаманне асиметричне ураження різних ділянок тіла (обличчя, шиї, голови, статевих органів, слизових оболонок). Найчастіше зустрічається набряк повік і губ (рис. 9). Особливо небезпечними є випадки, коли набряк розвивається на слизовій оболонці гортані (25% випадків). Без належної медичної допомоги він може призвести до летального кінця. На початок набряку вказують поява захриплості голосу, «гавкаючого» кашлю, інспіраторної задишки та інших клінічних симптомів. У 10% хворих АН може розвинутися ізольовано без КР. Набряк може часто рецидивувати на одному місці і сприяти порушенню лімфовідтоку з подальшим розвитком слоновості. Больові відчуття при АН домінують над свербіжем. Повний зворотний розвиток набряку реєструється через 72 год. У залежності від тяжкості КР можуть мати місце головний біль, підвищення температури тіла, симптоми загального нездужання. Проявам КР при сироватковій хворобі передує лихоманка, збільшення лімфовузлів, осалгія, артралгія чи артрит. КР, що виникає після трансфузії компонентів крові та препаратів імуноглобуліну для доведення введення, зазвичай швидко минає і не супроводжується тяжкими системними проявами, якщо тільки вона не обумовлена дефіцитом ІgА чи агрегацією імуноглобулінів.

Діагностика

Епізод гострої КР або АН не потребує лабораторної діагностики. Остання необхідна для визначення причини хронічної або інтермітуючої КР. **Обстеження хворих проводиться згідно з Міжнародним консенсусом по визначенню, класифікації і діагностиці КР (2010), що охоплює:**

- збір анамнезу;
- фізикальне обстеження;
- скринінгові лабораторні дослідження.

У випадку гострої алергічної КР верифікація діагнозу найчастіше не викликає складнощів, значно важче визначити її форму. Найважливішим є ретельний збір анамнезу та огляд хворого. Саме ретельно зібраний анамнез дає змогу встановити або запідозрити етіологічний фактор КР. Певним чином допомагають визначити форму фізичної КР провокаційні тести, що наведені у таблиці.



Рис. 9. АН (набряк Квінке) у хлопчика 5,5 років: значний набряк навколо очей, у ділянці перенісся і верхньої частини лоба

Верифікацію фізичних форм КР можна проводити тільки після відміни H_1 -АГП протягом 48 год.

Провокаційні тести при фізичній КР

Форма КР	Діагностичний тест
Дермографічна	Механічне подразнення шпателем міжлопаткової ділянки, тест з дермографометром
Холінергічна	Тест з фізичним навантаженням (велоергометрія), проба з нікотиновою кислотою
Сповільнена від тиску	Хо́да з підвищеною вагою на плечі 6–7 кг протягом 30 хв
Холодова	Дункан-тест з кубиком льоду на передпліччя – 15 хв
Теплова	Прикласти грілку з гарячою водою (35–40 °C)
Аквагенна	Водяний компрес (25 °C) – 20 хв
Сонячна	Фототестування хвилями певного спектру
Вібраційна	Тест з лабораторним вібратором (на передпліччі – 4 хв)

Обов'язкові лабораторні обстеження:

- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний та його фракції, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинін, сечова кислота);
- кров на реакцію Васермана (RW), ВІЛ-інфекцію;
- копрограма.

При неуточненій, ідіопатичній, дерматографічній КР **рекомендовано визначити:**

- серологічні показники — антинуклеарний фактор (АНФ), антитіла до ДНК, С-реактивного протеїну, кріоглобуліни, кріофібриногени, кріоаглютиніни, антистрептолізин-О, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA);
- результати бактеріологічних досліджень (фекалій, матеріалів зі слизової оболонки ротоглотки);
- результати копроовоцистоскопії;
- наявність антитіл до токсокари, ехінококу, опісторхісу, трихіNELI та/чи інших паразитів, враховуючи крайову патологію.

Алергологічне обстеження:

- алергологічний анамнез (враховуючи фармакологічний і харчовий);
- шкірне тестування (prick-тести з побутовими, пиловими, епідермальними, грибковими та бактеріальними алергенами);
- визначення рівня загального ІgЕ і специфічних ІgЕ-антитіл до алергенів різних груп у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);
- за необхідності — визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G, показників клітинного імунітету і фагоцитозу, дослідження системи комплементу.

Обов'язкові інструментальні дослідження:

- велоергометрія;
- при ідіопатичній, неуточненій, дерматографічній КР з метою пошуку функціональних та органічних порушень проводяться ультразвукове дослідження, фіброезофагогастродуоденоскопія, ЕКГ.

Додаткові інструментальні дослідження: рентгенографія органів грудної клітки і навколоносових пазух.

Консультації спеціалістів:

- алерголога (обов'язково);
- додатково — гінеколога, ревматолога, стоматолога, отоларинголога, паразитолога, ендокринолога, онколога та інших за показаннями.

Диференційна діагностика

Диференційну діагностику проводять між різними формами КР, а також з анафілактичною реакцією, спадковим або набутих АН. До захворювань, з якими частіше треба диференціювати КР, належать токсикодермії, васкуліти, дерматоз Дюринга, строфулюс, бульозний пемфігоїд, багатформна ексудативна еритема, різні паразитарні дерматози (зудень), мастоцитоз.

Лікування

Метою лікування КР є усунення клінічних симптомів гострих та хронічних форм захворювання, а також визначення адекватної терапії для досягнення ремісії ХКР.

Показання до госпіталізації:

1. Тяжкі форми гострої КР та АН в ділянці гортані з ризиком асфіксії.
2. Випадки анафілактичної реакції, які супроводжуються КР.
3. Тяжкі форми загострення ХКР, що резистентні до амбулаторного лікування.

Елімінаційні заходи

Провідна роль у лікуванні усіх форм КР належить визначенню та усуненню причинно-значущого фактору. В ідеалі лише елімінація тригера може призвести до зменшення клінічних проявів захворювання навіть без медикаментозної терапії.

Дієтотерапія

Оскільки у дітей саме продукти харчування в більшості випадків провокують розвиток КР, доцільно починати лікування з виключення з раціону харчування продуктів з високим алергенним потенціалом, гістамінолібераторів і продуктів, що містять надлишок гістаміну (гострих, солоних, пряних продуктів, свинини, курячого м'яса, яєць, морепродуктів, риби, грибів, маринадів, фруктів та овочів червоного і жовтого кольорів, екзотичних фруктів, цитрусових, шоколаду, какао, меду, горіхів, ожини). Заборонено вживання страв Fast food, чіпсів, сухариків, кольорових газованих напоїв та іншої їжі, що містить промислові барвники, стабілізатори, антиокислювачі, консерванти. Всі ці продукти можуть спричинювати як IgE-опосередковану реакцію, так і безпосередню спонтанну дегрануляцію мастоцитів. Якщо при гострій КР алерген точно встановлено, то вилучення його з харчування призводить до покращання клінічної симптоматики майже через 1–3 доби.

У разі псевдоалергічних реакцій одужання або поліпшення симптоматики на тлі гіпоалергенної дієти досягається впродовж 2–3 тиж. При ефективності дієтичних заходів хворим потрібно рекомендувати **дотримання гіпоалергенної дієти не менше 6 міс.** Після досягнення цього терміну лікування 50% хворих мають спонтанну ремісію і повертаються до звичайного харчування. Якщо дотримання суворої елімінаційної дієти протягом 1 міс не допомагає, то доцільно її відмінити.

Для визначення «винного» харчового продукту важливим є ведення щоденника харчування, куди батьки мають прискіплювати всі дані про спожиту дитиною їжу та її інгредієнти. Це дає можливість виявити тригери захворювання, оцінити ефективність терапії та поліпшити взаєморозуміння між лікарем і пацієнтом.

Фармакотерапія

Зважаючи на те, що в основі патогенезу більшості форм КР лежить збільшення вмісту медіаторів алергічного запалення, в першу чергу гістаміну, препаратами вибору фармакотерапії є блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, застосування яких дає змогу зменшити свербіж і висип. Винятком є холінергічна КР та спадковий АН, при яких застосування H_1 -АГП, виходячи з патогенезу захворювань, є недоцільним.

H_1 -АГП є базовими засобами в лікуванні КР. Підбір препарату залежить від його фармакодинаміки, гостроти та тяжкості симптомів хвороби, віку дитини, індивідуальної ефективності та переносимості.

За даними різних авторів, ефективність H_1 -АГП при КР становить лише 45–77%. Це пов'язано з тим, що разом з гістаміном у патогенезі ХКР бере участь низка інших медіаторів. Визнають, що клінічна ефективність сучасних H_1 -АГП вища при профілактичному застосуванні, ніж під час гострого періоду, в момент інтенсивного висипу. Підбір препарату проводиться емпірично. При гострому генералізованому висипу, небезпечних локалізаціях АН чи тяжкому загостренні ХКР перевагу надають H_1 -АГП I покоління, які можна вводити парентерально.

У перші 1–3 доби вводять дом'язово або довенно хлорпірамін (супрастин) або клемастин (тавегіл) у вікових дозах. До недоліків цих препаратів можна віднести: седативний ефект, запаморочення, вплив на когнітивні функції, млявість, сонливість, порушення координації. Низька селективність АГП I генерації призводить до впливу на холінергічні мускаринові рецептори, що зумовлює сухість слизових оболонок рота, бронхів, порушення сечовипускання, спазм акомодатції, підвищення очного тиску, зниження апетиту. Серед АГП I покоління подвійний механізм дії, тобто вплив і на серотонінові рецептори, притаманний ципрогептадину і хіфенадину (фенкаролу). Пріоритетним препаратом у лікуванні холодової алергії є ципрогептадин. Слід зазначити, що для всіх H_1 -АГП I покоління характерний розвиток тахіфілаксії (звикання до препарату), що обмежує термін їх застосування (максимум 7–10 днів). Крім того, для досягнення клінічного ефекту потрібно використовувати відносно високі дози препарату і збільшувати кратність прийому до 2–4 разів на добу.

В наш час у дітей широко застосовують, особливо у випадках потреби тривалого використання блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів, препарати II покоління (неседативні): ебастин, лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин і левоцетиризин, які не мають побічних реакцій, характерних для препаратів I генерації. Ці лікарські засоби мають дозозалежний ефект. Наприклад, для досягнення позитивного клінічного результату дозу дезлоратадину можна збільшувати у 2–4 рази без розвитку побічних ефектів. Доведено, що 2–4-тижневий курс H_1 -антигістамінів II покоління дозволяє при правильній постановці діагнозу та адекватному комплексу лікування досягти успіху в більшості випадків.

При лікуванні КР можливе поєднання різних лікарських засобів: короткодійних блокаторів H_1 -рецепторів гістаміну з неседативними H_1 -антигістамінами (прийом останніх — вранці, а седативних — на ніч); комбінації медикаментів, які блокують H_1 - і H_2 -рецептори

гістаміну. Здебільшого їх призначають при ХІК, але в дитячій практиці застосовують рідко. Використання у лікуванні КР препаратів інших груп обумовлено недостатнім ефектом H_1 -блокаторів, а також ризиком розвитку можливих тяжких ускладнень: збільшення набряку, особливо розвитку ангіонабряку Квінке в небезпечних ділянках чи генералізації процесу.

Глюкокортикостероїди (ГКС) призначають коротким курсом (преднізолон 1–2–3–5 мг або дексаметазон 4–12 мг парентерально). Тривалий курс ГКС показаний пацієнтам з відтермінованою КР від стиснення в режимі прийому через день і хворим на уртикарний васкуліт. При поєднанні КР з ангіонабряком доцільне додаткове введення адреналіну 1:1 000 (0,01мл/кг, але не більше 0,5 мл на 1 введення).

В терапії холінергічної КР застосовують **М-холіноблокатори**: белатамінал, беласпон, белоїд, а при адренергічній КР — ефективні адреноблокатори (пропранолол).

В останні роки у хворих на ХІК, у яких відсутня позитивна відповідь на H_1 -АГП, для підвищення ефективності терапії рекомендують застосовувати **антагоністи лейкотрієнових рецепторів** — монтелукаст натрію (сингуляр) у вікових дозах: з 2 до 5 років — 4 мг, від 5 до 14 років — 5 мг, старше 14 років і дорослим — 10 мг 1 раз на добу. На жаль, достовірних даних про ефективність антілейкотрієнових препаратів, а також сульфасалазину, трициклічних антидепресантів, які широко застосовують у лікуванні КР у дорослих, в педіатричній практиці немає.

Важливим у терапії ХКР є пошук і **лікування вогнищ хронічної інфекції і терапія супутньої патології**.

Відомо, що грибкові ураження, асоційовані з *Candida albicans*, бактеріальні інфекції навколоносових пазух, сечовивідної системи, порожнини рота, а також вірусні інфекції — гепатити В і С, інфекції, що викликані вірусами Епштейна—Барр, Коксаки А і В, ВІЛ, різноманітні автоімунні захворювання супроводжуються симптомами КР. Тому тільки ретельно проведений діагностичний пошук дає можливість цілеспрямовано обрати етіопатогенетичну терапію і визначити основні шляхи профілактики у кожному конкретному випадку.

Клінічна картина КР часто характеризується вираженим ендogenousним токсикозом, особливо у разі порушення функції печінки. Відомо, що такі кінцеві продукти метаболізму, як аміак, білірубін, жовчні кислоти, залишковий азот, сечовина і креатинін, ушкоджують клітину і сприяють підвищенню судинної проникності та гіпоксії тканин. Отже, **дезінтоксикаційна терапія і прийом гепатопротекторів** є важливими складовими в лікуванні ХКР. Як гепатопротектор, силімарин (карсил) багато років успішно використовується у дитячій практиці при різних захворюваннях гепатобіліарної системи. Препарат має антиоксидантну і мембраностабілізуючу дію, пригнічує перекисне окислення ліпідів, стимулює синтез білка та обмін фосfolіпідів, стабілізує мембрани гепатоцитів, що створює теоретичні передумови для клінічного застосування при різних формах КР, особливо при хронічних.

Простим і ефективним методом детоксикації є **застосування оральних ентеросорбентів**. Особливу увагу приділяють селективності сорбенту, щоб звести до мінімуму втрати корисних речовин і негативний вплив

САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ КЛАСС
АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ
(ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНОВ)
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ АЛЛЕРГИИ,
А ТАКЖЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ КОЖНЫМ
ЗУДОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ



- ✓ **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АЛЛЕРГИИ**
- ✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ДРУГИМ АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТАМ**
- ✓ **БЫСТРОЕ НАЧАЛО И СТОЙКОСТЬ ЭФФЕКТА**

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел.: (044) 903 89 20
www.olfa.ua

Р.С. № UA/3782/01/01 от 08.11.2010 г.; Р.С. № UA/3567/01/01 от 04.08.2010 г.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ
БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ
ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

®

на мікробіоценоз кишечника. За необхідності проводять інфузійну терапію.

В терапії рецидивної і ХКР також використовують *імуноглобулін людини нормальний, імуноглобулін людини нормальний з гістаміном і витяжку з термофільного штаму золотистого стафілокока* (рузам). Імуноглобулін людини нормальний має значну антигістамінну дію та є ефективним при алергічних реакціях негайного типу. Ефективність імуноглобуліну людини при автоімунній КР пов'язують з його здатністю активувати Т-супресори і стимулювати продукцію антидіотипових антитіл, спрямованих проти функціональних антитіл, які активують опасисті клітини. Вводять довенно по 1 мл дітям віком 1–5 років, 2 мл – старше 5 років 1 раз на 4 дні (всього 5 введень). Імуноглобулін людини нормальний+гістамін – це комбінований препарат. Таке поєднання сприяє появі антитіл до гістаміну, збільшує здатність сироватки до інактивації вільного гістаміну, пригнічує дегрануляцію опасистих клітин. Препарат вводять підшкірно чи дом'язово 1 раз на 3 доби у тих самих дозах, що й імуноглобулін людини (6–9 ін'єкцій на курс).

При формах КР і АН Квінке, які стійкі до звичайної медикаментозної терапії (найчастіше це спостерігається при автоімунній КР), необхідно застосовувати екстракорпоральну гемокорекцію. Механізм дії плазмаферезу пов'язаний з можливістю вилучення з циркуляції крові функціональних антитіл до високоафінного IgE-рецептора або IgE. Використання таких технологій під час загострення дає змогу в короткий термін досягти помітного поліпшення перебігу хвороби.

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН)

Поширеність САН становить 1 на 10 000–15 000 населення. САН має аутосомно-домінантний тип успадкування. Його розвиток пов'язаний з патологією в системі комплементу. Успадковується генетичний дефект C1-інгібітора – інгібітора першого компоненту комплементу. Значно рідше зустрічається АН внаслідок набутого дефіциту C1-інгібітора (псевдоспадковий АН). Вирізняють 2 його типи: перший тип зустрічається у хворих з лімфопроліферативними захворюваннями, другий – пов'язаний з появою антитіл до C1-інгібітора (C1-естерази), недостатність якого призводить до активації комплементу за класичним шляхом, що сприяє накопиченню вазоактивного кініноподібного C2-фрагменту і зменшенню вмісту в плазмі крові компонентів C1, C2, C4. У зв'язку з тим, що рівень C3-інгібітора в таких випадках перебуває в межах норми, активації наступних компонентів комплементу не відбувається.

Шифр МКХ:

- T78.3 – Ангioneвротичний набряк.
- D84.1 – Дефект в системі комплементу.

Класифікація АН, пов'язаних з патологією у системі комплементу:

- **Спадкова форма АН:**
 - тип I (аутомно-домінантний тип успадкування): рівень C1-інгібітора знижений і становить не більше ніж 30% від норми, спостерігається у 85% хворих;
 - тип II (аутомно-домінантний тип успадкування): функціональна недостатність C1-інгібітора,

рівень якого нормальний, спостерігається у 15% хворих;

- тип III (зчеплений з X-хромосомою, аутосомно-домінантний тип успадкування): рівень C1-інгібітора та його функція не змінені, зустрічається тільки у жінок.
- **Набуті форми АН:**
 - тип I: дефіцит C1-інактиватора у хворих на лімфопроліферативні захворювання;
 - тип II: характеризується наявністю антитіл до C1-інгібітора у пацієнтів з хворобами сполучної тканини, онкологічною патологією, кріоглобулінемією, макроглобулінемією, хворобами печінки та у деяких пацієнтів без ознак будь-яких захворювань.

Для САН характерний ранній початок (хворі з дитинства), обтяжений сімейний анамнез, продромальний період, поступовий розвиток. Набряк локалізується на кінцівках, тулубі, шиї, слизових оболонках дихальних шляхів і травного тракту. Розвивається поступово, впродовж декількох годин, утримується до 72 год. Проявів КР та свербіжів немає. Набряк щільний, розлитий, іноді колоподібний, займає великі ділянки. Часто має рецидивний перебіг у вигляді безперервних нападів. Провокують розвиток САН оперативні втручання, стреси, травми та іноді різкі зміни температури. Наприклад, удар у живіт може викликати клінічну картину гострого живота без ушкодження внутрішніх органів. Набряк гортані часто виникає під час стоматологічних втручань.

Для виявлення хворих із САН корисно визначати сироваткові концентрації комплементу. Скринінговим тестом вважають рівень C4 у сироватці крові. Якщо C4 в нормі, то доцільно визначити рівні компонентів комплементу C1, C2 та C3, а також рівень функції білка інгібітора C1-естерази.

Лікування

САН та АН з набутою патологією в системі комплементу зберігаються на все життя. Оптимально підібрана терапія дає змогу покращити якість життя та уникнути набряків, які загрожують життю. При гострому нападі САН доцільно із замісною метою вводити довенно C1-інгібітор, але в Україні цей препарат відсутній. Тому в якості донатора інгібітора C1-естерази, а також інших важливих ферментів у першу чергу використовують свіжу або свіжозаморожену плазму, яку вводять довенно 200–300 мл одноразово. В якості інгібітора протеїназ вводять амінокапронову кислоту: спочатку 5% розчин вводять довенно краплинно 100–200 мл одноразово, потім – по 100 мл кожні 4 год до досягнення клінічного ефекту. Застосовують транексамову кислоту в дозі 1 г внутрішньо або 0,5–1 г довенно кожні 3–4 год. Якщо набряк розвинувся в ділянці обличчя або шиї, додатково вводять дексаметазон (8–12 мг довенно) і фуросемід. При розвитку набряку гортані проводять інгалації з 0,1% розчином епінефрину і 5% розчином ефедрину. Ефективність терапії клінічно оцінюється за відсутністю нападів, а лабораторно – за збільшенням концентрації C4 до нормального рівня. Підвищення концентрації C1-інгібітора до 30% від норми вже запобігає розвитку набряків.

Показаннями до екстреної профілактики гострих нападів САН є:

- хірургічні маніпуляції, в тому числі стоматологічні;
- застосування рентген-контрастних речовин.

За 12–24 год до запланованих маніпуляцій довенно вводять свіжозаморожену плазму (200–300 мл) одно-разово, дексаметазон в дозі 8–12 мг і 5% розчин амінокапронової кислоти (200–300 мкг).

Профілактика

З метою запобігання розвитку повторних епізодів алергічної КР необхідна повна елімінація причинно-значущих алергенів. Хворим з тяжкими анафілактичними реакціями на харчові продукти в анамнезі рекомендують дотримуватися гіпоалергенної дієти та пам'ятати про можливість розвитку перехресних реакцій. Проводять ретельну санацію фонової патології. Хворих з тяжкими реакціями на ліки попереджають про можливість розвитку алергічних реакцій після прийому інших медикаментів даної групи.

Пацієнтам з САН необхідно, за можливістю, уникати оперативних втручань, стресів, травм, респіраторних захворювань. Як альтернативу медикаментозним засобам у дітей з ХКР для профілактики загострень застосовують препарати, які стабілізують мембрани

мастоцитів — кетотифен і димефосфон. Терапевтичний ефект кетотифену розвивається повільно протягом 1–2 міс. Тому він призначається на термін 2–3 міс. При фізичній КР усувають причини, що її зумовлюють. Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у дітей з КР в наш час не доведено.

Література

1. Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1998.
2. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Острая хроническая крапивница и отек Квинке: Учебное пособие. — М., 2004.
3. Емельянов А.В. Крапивница и отек Квинке: Пособие для врачей. — СПб., 2002.
4. Клиническая аллергология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Медпресс-информ, 2002.
5. Мешкова Р.Я. Крапивница у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2003, ноябрь. — С. 21–30.
6. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. — М.: Трида-Х, 1999.
7. П.В. Колхир. Доказательная аллергология—иммунология: Москва, 2010. — С. 269–311.
8. Dauden E., Jimenez-Alonso I., Garsia-Diez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic // Int. J. Dermatol. — 2000. — № 39. — P. 446–452.
9. Grattan C.E., Sabroe R.A., Greaves M.W. Chronic urticaria // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — May, № 46 (5). — P. 645–657.

Вельмишановні колеги!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Асоціація педіатрів України, Асоціація алергологів України, Асоціація педіатрів Київської області запрошують вас взяти участь у роботі **науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей»** (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів та сімейних лікарів), яка відбудеться **13 березня 2015 р. в м. Київ**.

Робота конференції проводитиметься у вигляді доповідей, міні-лекцій провідних фахівців з дитячої алергології та кардіореєвматології, майстер-класів, дискусій.

Місце проведення заходу: м. Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, зала засідань (аудиторія № 3).

Реєстрація учасників проводитиметься 13 березня 2015 р. з 8:00.

За довідками звертатися: тел.-факс: (044) 236-21-97; тел.: (044) 238-77-11; e-mail: kaf-ped1@yandex.ru.

Адреса оргкомітету: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, НМАПО ім. П.Л. Шупика або вул. Чорновола, 28/1, корпус 13 (педіатричний), 01135, НДСЛ «ОХМАТДИТ», кафедра педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Інформаційний спонсор —
журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»**



Д.м.н.
О.А. Ошлянська

О.А. Ошлянська, д.м.н.
відділення хвороб сполучної тканини у дітей
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ», м. Київ

До питання про сучасні можливості удосконалення лікування ювенільних ідіопатичних артритів

Хвороби кістково-м'язової системи у дітей, за даними офіційної статистики МОЗ України [1], в 2013 р. в структурі захворюваності посідали одне з останніх місць, а в структурі дитячої інвалідності – п'яте. Зниження рівня інвалідизації хворих на патологію сполучної тканини дітей за останні 3–4 роки можна вважати суттєвим досягненням їх лікування та реабілітації. У дитячому віці найбільш розповсюдженими серед цих захворювань є ювенільні артрити. На диспансерному спостереженні з цього приводу у 2013 р. в Україні знаходилося 2 053 дитини віком 1–17 років (враховані сумарно дані про виявлення захворювань згідно з кодами за МКХ-10 M05, M06, M08).

Підставою для удосконалення терапії ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) постає постійне поглиблення знань механізмів їх розвитку. Провідна сучасна гіпотеза формування ЮІА (рис. 1) поєднує два основних напрями – клітинний та цитокіновий [2]. Т-клітинна гіпотеза пояснює виникнення захворювання надмірною антиген-специфічною Т-клітиною відповіддю з накопиченням у синовіальній оболонці пацієнта активованих Т-лімфоцитів-хелперів-індукторів. Такі синовіальні CD4⁺-Т-клітини продукують прозапальні цитокіни, серед яких найважливіше значення мають певні інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-2 та ІЛ-3, фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) [3–5]. Цитокінова гіпотеза патогенезу ЮІА акцентує увагу на ролі у хронізації та прогресуванні запального процесу цитокінів, які є продуктами

макрофагів, синовіоцитів А та фібробластів ушкодженої антигенами синовіальної оболонки (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α, макрофагальний та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючі фактори росту) [6–10].

Останні стимулюють синтез простагландинів (ПГ) і лейкотрієнів (ЛТ), металопротеїназ, експресію адгезивних молекул, сприяють вивільненню компонентів системи комплементу. Крім того, деякі цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6) індукують гіперпродукцію гепатоцитами гострофазових білків (С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, α₁-антитрипсину, ороомукоїду, церулоплазмину), гемопоєз та остеокластогенез. ФНП-α разом з посиленням ангиогенезу прискорює формування паннусу, як і ІЛ-1, підвищує експресію адгезивних молекул, що є сигналом до активації проліферації та міграції лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів, їх накопичення у вогнищі запалення.

Усі ці процеси в організмі відбуваються одночасно, причому темпи їх розвитку можуть бути різними, тому в певний момент часу у хворої дитини можна виявити індивідуальну композицію цитокінів та тільки їй притаманне співвідношення субпопуляцій імункомпетентних клітин та гуморальних факторів системи імунітету, з чого і формується її персональний імунний статус.

Реалізація автоімунного запального процесу у хворої на ЮІА дитини відбувається внаслідок дисбалансу біологічно активних речовин та мікроциркуляторних порушень безпосередньо в тканинах-мішенях: структурах опорно-рухового апарату і внутрішніх органах.

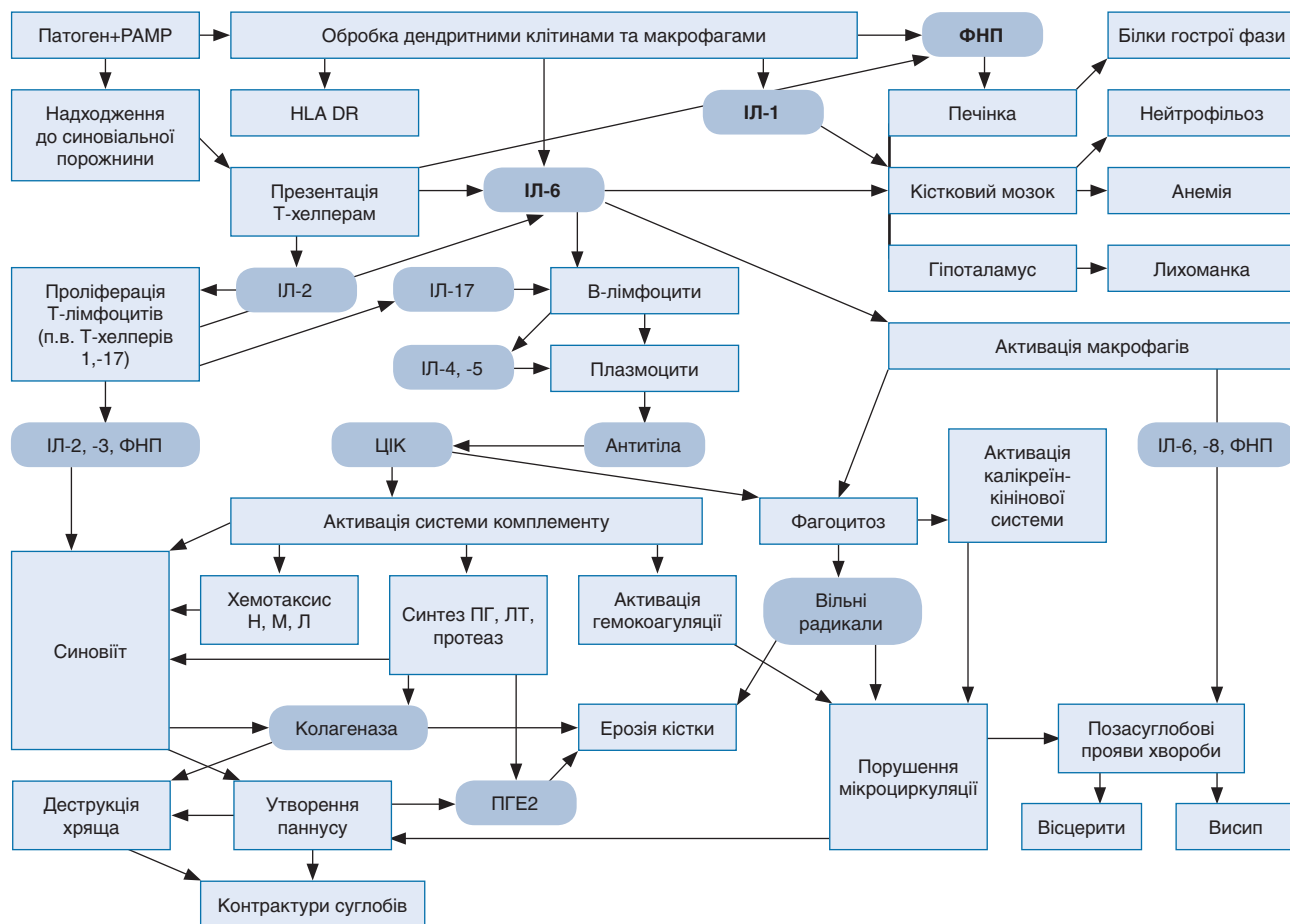


Рис. 1. Узагальнена схема патогенезу ювенільних артритів

Внаслідок цього при даному захворюванні формується вельми поліморфна клінічна симптоматика. В залежності від клінічного симптомокомплексу ЮІА відносять до певного варіанту його перебігу.

Останніми роками в педіатричній практиці набуває більшої популярності розподіл хворих на ЮІА за варіантами перебігу згідно з *класифікацією Міжнародної ліги асоціацій ревматологів (ILAR, 1997; 2001)* [11]:

- **Системний артрит** — артрит, що супроводжується лихоманкою (мінімум 2 тиж), у поєднанні з 2 та більше наступними ознаками (летючий еритематозний висип, серозит, генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія та/чи спленомегалія). Загальні характеристики: вік дебюту 1–5 років, протягом перших 6 міс після дебюту може бути як оліго-, так і поліартрит і відсутність артриту, після 6 міс можуть бути також відсутні прояви системності або активний артрит, частіше серопозитивний.
- **Поліартрит (РФ–)** — артрит з ураженням 5 та більше суглобів протягом перших 6 міс хвороби з відсутнім ревматоїдним фактором. Загальні характеристики: середній вік дебюту — 3 роки, частіше хворіють дівчатка, поліартрит симетричний, антинуклеарний фактор позитивний, розвиток увеїту.
- **Поліартрит (РФ+)** — артрит з ураженням 5 та більше суглобів протягом перших 6 міс хвороби, позитивний ревматоїдний фактор в 2 тестах протягом 3 міс. Загальні характеристики: вік дебюту більше 10 років, частіше хворіють дівчатка, сіме-

тричний поліартрит, антинуклеарний фактор позитивний, найбільше наближений до ревматоїдного артриту дорослих. Виключається за відсутності виявлення РФ в 2 тестах протягом 3 міс та за наявності ознак системності запального процесу.

- **Олігоартрит** — артрит з ураженням 1–4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби. Виділяють 2 субваріанти: персистуючий олігоартрит та поширений олігоартрит (в останньому випадку після 6 міс хвороби відмічається ураження 5 та більше суглобів). Виключається за наявності або появи протягом спостереження у пацієнта псоріазу, підтвердженого ревматологом, або наявності в сімейному анамнезі HLA-B27-асоційованих хвороб в осіб I чи II ступеню спорідненості, наявності РФ+, виявлення HLA-B27 у хлопчика з початком артриту після 8-річного віку, наявності ознак системності хвороби, ураженні тільки малих суглобів, залученні кульшових суглобів та шийного відділу хребта. Може спостерігатися увеїт, виявлення антинуклеарного фактора.
- **Артрит, пов'язаний з ентезитом**, — артрит та ентезит або один з них у поєднанні з однією з наступних ознак: чутливість сакроілеальних з'єднань та/чи запальний біль у спині, виявлення HLA-B27, сімейний анамнез, що підтверджує наявність HLA-B27-асоційованих хвороб у осіб I чи II ступеню спорідненості, передній увеїт, початок артриту у хлопчика старше 8 років. Могуть бути уражені тільки малі або тільки великі суглоби, пле-

че-акроміальні суглоби, кульшові суглоби, артрит може бути як полі- так і оліго-, може бути симетричний, можуть спостерігатися запальні ураження кишечника. Виключаються псоріаз у хворого та у осіб 1–2 лінії спорідненості, а також системний артрит.

- **Псоріатичний артрит** — ураження, що проявляється артритом та псоріазом чи артритом та 2 з перерахованих симптомів: дактиліт, зміна нігтів (симптом «наперстка», оніхолісис), сімейний псоріаз, підтверджений дерматологом у осіб I–II ступеню спорідненості. Характеризується одночасним початком артрити та псоріазу. Протягом перших 6 міс артрити можуть уражатися лише великі або лише малі суглоби, переважно суглоби кінцівок, може бути ураження грудиноключичних та сакроілеальних з'єднань, плечаакроміальних та кульшових суглобів, артрит симетричний, може бути оліго- та поліартрит, виявляється антинуклеарний фактор та HLA-B13, спостерігається увеїт. Виключається при виявленні РФ+ та системних уражень.
- **Інші артрити (недиференційовані)** — артрити невідомої причини у дітей, що тривають протягом 6 тиж та не відповідають повністю критеріям попередніх категорій або відповідають критеріям більше ніж однієї з них.

Хоча зазначена класифікація досить чітко клінічно окреслює категорії пацієнтів за субваріантами, але імунні маркери, котрі вона використовує, не є патогномонічними і можуть, в принципі, зустрічатися у хворих на різні субтипи. Крім того, класифікація ЮІА містить досить розмиту клінічну характеристику серонегативних поліартритів, тому іноді в клінічній практиці виникають труднощі відокремлення олігоартритів, що поширюються, від ентезит-артритів або останніх від окремих варіантів перебігу псоріатичних артритів, тощо.

За даними міжнародних досліджень (ЕРОСА), російських колег (за Нікішиною І.П., 2013) та даними нашого клінічного реєстру хворих, в останні 8–10 років (коли стала використовуватися класифікація ІІАІА) [12–15] розподіл всієї популяції хворих на ЮІА за варіантами відбувається наступним чином (табл. 1):

Як видно з таблиці, в цілому спостерігається подібність особливостей структури пацієнтів з ревматоїдним артритом у наших спостереженнях та у загальній

популяції хворих на ЮІА. Виникають певні розбіжності урахування пацієнтів з ЮІА і уточнення частоти виявлення його окремих субтипів, котрі пов'язані з тим, що облік їх у нашій країні відбувається за МКХ-10, а не за ІІАІА. Тому до нашого аналізу не увійшли хворі на недиференційовані артрити та псоріатичний артрит.

Ретроспективно проведений [16] аналіз досліджень імунологічних показників у дітей з ЮІА дав змогу узагальнити певні імунологічні особливості у хворих на різні його субтипи. Необхідно відмітити, що виявлені зміни загальноприйнятих імунологічних показників — вміст імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), основних субпопуляцій лімфоцитів (Т-хелперних та Т-цитотоксичних клітин) — в цілому відповідали гіперактивності імунної системи і здебільшого залежали від ступеню активності запального процесу (табл. 2).

Необхідно відзначити, що більший ступінь гіперімуноглобулінемії у хворих на ЮІА спостерігався за рахунок класів IgA та IgG, здебільшого при поширеному ураженні суглобів. Зростання концентрації ЦІК у крові хворих на ЮІА відмічено у 59,23% обстежених дітей, що побічно свідчило про недостатню їх елімінацію шляхом фагоцитозу. Тому, в середньому, активність фагоцитозу у хворих на ЮІА істотно не підвищувалася ($49,3 \pm 8,3\%$) у порівнянні з їх значенням у здорових ($44,7 \pm 7,9\%$), також незначно зростала його інтенсивність — до $7,2 \pm 0,8$ од. проти $5,08 \pm 0,7$ од. у здорових дітей. Суттєвих відмінностей при оцінці показників фагоцитозу у хворих з різними субтипами ЮІА також не відмічено.

Але при різних варіантах перебігу ЮІА виявлені інші імунологічні особливості. Так, для дітей з **системними варіантами** характерним був лейкоцитоз зі значною активацією В-лімфоцитарної ланки імунної системи (суттєве збільшення вмісту В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів, ЦІК, виявлялися антифосфоліпідні та анти-ДНК-антитіла). Меншою мірою в них були виражені зміни клітинної ланки імунітету: зростання вмісту CD3-позитивних клітин у периферійній крові цих хворих більшою мірою відбувалось за рахунок фракції недиференційованих Т-лімфоцитів, цитолітичних Т-лімфоцитів (CD3+CD16+). Виявлена тенденція до кореляції між вмістом В-лімфоцитів та імунорегуляторним індексом, а також між вмістом В-лімфоцитів і ступенем гіперімуноглобулінемії та концентрацією ЦІК ($r=+0,51$ та $r=+0,53$ відповідно).

Таблиця 1. Розподіл хворих на ЮІА за варіантами перебігу

Варіант перебігу ЮІА	Частота виявлення (%)							
	Західна Європа	Східна Європа	Латинська Америка	Азія	Північна Америка	Африка	Росія	ДУ «ІПАГ НАМНУ»
Системний артрит	7,1	7,6	18	24	4,9	11	11,5	12,24
Олігоартрит	49,1	44,1	31,1	35,3	31,8	31,6	54,1	55,1
РФ-позитивний поліартрит							7,2	8,16
РФ-негативний поліартрит							19,5	15,3
Артрит з ентезитом	8,9	11,4	9,3	12,7	10,8	3,8	7,1	9,8
Псоріатичний артрит							2–11	
Недиференційований							11–21	

Таблиця 2. Окремі показники функціонування імунної системи в периферійній крові хворих на ювенільні артрити

Показник	Значення показника в групах порівняння, М±m				
	Здорові діти (n=25)	Хворі на ЮРА			
		Системний варіант (n=19)	Поліартикулярний варіант (n=36)	Олігоартикулярний варіант (n=76)	Ювенільні спондило-артропатії (n=14)
IgA, г/л	0,67±0,4	2,64±0,28*	3,4±0,14*	1,2±0,21	0,61±0,56
IgM, г/л	0,76±0,3	1,74±0,65*	1,37±0,04	0,91±0,51	0,82±0,43
IgG, г/л	7,01±0,8	15,54±1,08*	15,4±0,61*	8,3±0,76	6,92±0,99
ЦІК, г/л	0,011±0,012	0,089±0,043*	0,087±0,08*	0,056±0,053	0,027±0,002
Антинуклеарні антитіла, абс. число спостережень (%)	1 (4)	3 (15,7)*	2 (5,5)	54 (71,05)*	2 (14,28)
Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, абс. число спостережень (%)	0	0	36,1*	0	0
Ревматоїдний фактор, абс. число спостережень (%)	0	0	8 (19,4)*	0	1 (7,1)
Антитіла до денатурованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)	0	11 (57,8)*	3 (8,3)*	0	0
Антитіла до нативної ДНК	0	0	0	0	0
Антифосфоліпідні антитіла	4,1	31,5*	0	0	28,5
Лейкоцити	6442±1125	17288±4549*	8083±2826	7115±1042	5013±987
Моноцити, абс. число в мкл (%)	293±93 (5,0±0,96)	1576±161* (8,1±0,7)	423±108 (6±1)	361±98,6 (5±2,3)	274±23 (5±0,1)
Лімфоцити, абс. число в мкл (%)	3096±456 (38±7,04)	3987±1329 (35,1±8,8)	3814±868 (47,2±6,1)	4837±649 (67,9±6,59)	1938±234 (39±5,1)
Т-лімфоцити (CD3+), абс. число в мкл (%)	2031±527 (67±3,4)	2966±926 (49,8±7,1)*	2638±663 (70±8,1)	3337±402 (71±4,7)	1478±658 (76±9,8)
Т-хелпери (CD3+, CD4+), абс. число в мкл (%)	1185±321 (39±3,2)	1829±160 (38,1±7,6)	1787±458 (67,7±5)*	1527±172 (35±4,3)	826±123 (43±2,3)
Активовані Т-хелпери (CD3+, CD4+, CD25+), абс. число в мкл (%)	699±18 (23±3,51)	1113±18,5* (36±5,8)			
Регуляторні Т-лімфоцити (CD3+, CD25hi, CD127low), абс. число в мкл (%)	202±5,1 (8±0,23)	320±85 (10,0±2,1)**			
Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3+, CD8+), абс. число в мкл (%)	708±245 (23±4,2)	1080±433 (27,6±3,96)	947±278 (28±5,1)	1513±273 (28±6,3)	648±243 (31±5,7)
В-лімфоцити (CD3-, CD19+), абс. число в мкл (%)	492±24 (13,1±1,31)	927±74* (20,7±8,1)*	813±85 (17±3,1)	963±122 (16±3,05)	420±49 (11±3,2)
Природні кілери (CD3-, D56+), абс. число в мкл (%)	624±98 (12±13,2)	252±164 (7,0±3,2)	354±183 (14±6,2)	363±92 (13±3,5)	438±87 (13±4,1)
ФНП-а, пг/мл	3,1±0,9	2,3±0,19	16,3±3,7*	3,1±0,2	1,2±0,3
ІЛ-1, пг/мл	5,4±1,7	7,2±0,21	7,4±0,24	7,9±0,5	0,65±0,2
ІЛ-6, пг/мл	0,9±0,5	24,4±4,7*	2,3±0,25	1±0,1	1,4±0,9

Примітка: *різниця результатів вірогідна у порівнянні з показником в групі здорових дітей ($p<0,05$); **різниця результатів вірогідна у порівнянні з показником в групі здорових дітей (за оцінкою t-критерію Ст'юдента – $p<0,1$, $F=21,1$, $p<0,05$).

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові корелював з абсолютною та відносною кількістю В-лімфоцитів у обстежених пацієнтів ($r=+0,62$, $r=+0,78$ відповідно). Крім того, у пацієнтів з системним варіантом ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) відмічені більш щільні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 та абсолютним вмістом CD3–CD19+CD5+–клітин (активовані В-лімфоцити; $r=-0,81$) та абсолютним моноцитозом ($r=+0,79$).

Вміст ключового монокіну – ІЛ-1 – у сироватці крові хворих на ЮРА також підвищувався пропорційно до активності запального процесу і у пацієнтів з високою активністю при системному варіанті перебігу сягав $22,5 \pm 3,1$ пг/мл. Четверо пацієнтів з системним варіантом, в яких відмічене більше зростання вмісту ІЛ-1 проти ІЛ-6, мали певні клінічні особливості перебігу хвороби: переважання ексудативних змін у суглобах, що супроводжувалось ураженням внутрішніх органів (серця, печінки) без висипань на шкірі та лімфопроліферативного синдрому.

На відміну від хворих на системний варіант, у дітей з **поліартикулярним варіантом** перебігу хвороби відмічене переважання активації клітинної ланки імунної системи: спостерігався лімфоцитоз за рахунок активації Т-хелперної імунної відповіді, підвищувався вміст у крові ФНП, частіше виявлялися серопозитивність за ревматоїдним фактором та анти-ЦЦП-антитіла. У пацієнтів з І ступенем активності поліартикулярної форми ЮІА вміст ФНП дорівнював $7,55 \pm 1,16$ пг/мл, а при II–III ступені сягав $26,31$ пг/мл. У значної частини хворих на ЮІА підвищення вмісту в сироватці крові ФНП спостерігалось одночасно з моноцитозом. Виявлені кореляційні зв'язки між вмістом ФНП та Т-лімфоцитів-хелперів ($r=+0,78$), ступенем моноцитозу та вмістом ІЛ-6 ($r=+0,64$). Збільшення Т-лімфоцитарної фракції у хворих на поліартикулярні варіанти ЮІА відмічене за рахунок диференційованих Т-хелперних клітин, проте суттєве підвищення ІЛ-1 у сироватці крові ($21,2 \pm 7,3$ пг/мл) спостерігалось у них лише при високому ступені активності. Виявлений також нетісний кореляційний зв'язок між вмістом ФНП у крові хворих на ЮІА та відносним вмістом активованих CD25+–Т-хелперів ($r=+0,66$). Оскільки ІЛ-1 сприяє активації Т-лімфоцитів, які здатні до синтезу ФНП, це замикає ланку автоімунного запалення при ювенільних артритах.

При **олігоартикулярному варіанті** суттєвих імунологічних порушень не відмічено, найчастіше лише виявляли АНА. Оцінка імунологічних показників периферійної крові у хворих на спондилоартропатії також в більшості випадків була малоінформативна. Тому потребує подальшого деталізованого вивчення імунологічний статус в цілому та цитокиновий профіль у хворих на артрити з ентезитами, особливо за відсутності інструментально доведених уражень хребта та крижових з'єднань, необхідне проведення широкого кола серологічних досліджень для виключення інших причин артропатій.

Проте однозначно трактувати виявлене підвищення або нормальні рівні цитокинів у периферійній крові неможливо, тому що цитокини є короткоживучими та локально діючими чинниками, лише їх певна композиція в даний момент часу в даному

місці сприятиме розвитку системної запальної відповіді. Оскільки суттю цитокинової моделі запального процесу є підтримання балансу про- (ІЛ-1, -2, -6, -8, -12, -18, ФНП, γ -інтерферон (ІФН- γ) та протизапальних цитокинів (розчинні рецептори до ІЛ-1, -4, -10, -11, -15, ФНП, трансформуючий фактор росту- β), то нормалізація їх співвідношення та пригнічення запалення може бути і при підвищеному рівні тих чи інших цитокинів обох груп, або, навпаки, розвиток запального процесу може відбуватися при нормальних рівнях прозапальних цитокинів за умови недостатнього ефекту їх фізіологічних антагоністів. Безумовно, доцільним є дослідження цитокинового профілю безпосередньо у вогнищі запалення (наприклад, в синовіальній рідині при ЮІА), але виявлення високої активності запального процесу в межах одного суглоба не завжди корелюватиме з загальними змінами в організмі, тому що при адекватній імунній реактивності в дитини цей процес може бути локалізованим. Саме тому необґрунтованим вважається призначення агресивного лікування дітям з олігоартритами.

Необхідно також відмітити, що, не зважаючи на наявність певних імунологічних особливостей у хворих з різними варіантами ЮІА, визначення окремих лімфоцитарних субпопуляцій, автоантитіл чи цитокинів, як і будь-яких інших біологічних маркерів, не може розглядатися як діагностично-значуще при уточненні варіанту перебігу хвороби.

Останніми роками провідні дитячі ревматологи світу зазначають: за час тривалого спостереження хворих на ЮІА дітей в значній частині з них спостерігають зміни трактування лікарями варіанту, до якого вони спочатку були віднесені. Внаслідок чого з'явилося поняття «олігоартрит, що поширюється», виявлено, що ентезит-артрити трансформуються з часом в спондилоартрити, псоріатичні артрити тощо. У деяких випадках спостерігається і сероконверсія за ревматоїдним фактором або АНА. Нині світовими науковцями визначені нові імунологічні особливості ЮІА, які потенційно дадуть змогу розгалузити його на значно більшу кількість категорій. Так, за співвідношенням ІЛ-23/ІЛ-17 деякі автори пропонують відокремлювати спондилоартропатії (Бетон Д.), за визначенням певних епігенетичних маркерів (поліморфізм 3q13, генів ІЛ-2 та ІЛ-6 та їх рецепторів) розподіляти системні артрити на субваріанти, тощо (Авчін Т.) [17].

Професором А. Мартіні на 21-му Європейському конгресі дитячих ревматологів (Белград, вересень 2014 р.) запропонований перегляд класифікації та критеріїв встановлення діагнозу ЮІА згідно з імуногенетичними особливостями, даними інструментальних методів дослідження, з урахуванням позасуглобових проявів та відповіді на лікування. Причому, на думку експертів, відповідь на лікування може залежати як від певного імунологічного варіанту перебігу хвороби, так і від генетично зумовлених особливостей метаболізму призначеного лікарського засобу [17].

Медикаментозна терапія ЮІА загалом є однією зі складних проблем сучасної дитячої ревматології. Використання ІІАІ-класифікації в національному Уніфікованому клінічному протоколі медичної

допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (2012) стало підставою для першого кроку удосконалення традиційно емпіричного вибору її тактики [18].

Лікування ЮІА, як будь-якого автоімунного запального процесу, має два провідних напрями:

- пригнічення надмірної активності імунної системи;
- блокування синтезу медіаторів запалення.

У сьогоденній ревматологічній практиці загальноприйнятим є майже одночасне призначення протизапальних засобів і так званих засобів базисної терапії, котрі мають імунотропний вплив. На жаль, лікування хворих на ЮІА імуносупресивними препаратами не завжди достатньо ефективне. За даними наших попередніх ретроспективних досліджень, близько 4% пацієнтів потребували використання двох та більше засобів базисного лікування, в 15,2% випадків спостерігались небажані ефекти терапії та/або погана переносимість препаратів хворими [19].

Прогрес біології та медичної галузі наприкінці ХХ ст. суттєво розширив можливості фармакотерапії ЮІА. Була запропонована та впроваджена в клінічну практику так звана біологічна терапія — використання лікарських засобів патогенетичної дії, які блокують або імітують ефекти ендогенних біологічно активних речовин (цитокінів, їх розчинних рецепторів, ко-стимулюючих молекул, протеаз, хемокінів, компонентів системи комплементу, інгібіторів кіназ, тощо).

Ефективність протиревматичних препаратів біологічної дії, які використовують у світі з 1994 р., обумовлена їх властивостями точково блокувати ключові механізми запального процесу. Хотілося б звернути увагу на особливості використання провідних препаратів біологічної терапії у хворих на ЮІА (табл. 3).

Згідно з анотаціями до медичних засобів, що зареєстровані в Україні, показанням до призначення тоцилізумабу є системний варіант ювенільного артриту, адаліумабу та етанерцепту — поліартритичний варіант

ювенільного артриту, ювенільний спондилоартрит та псоріатичний артрит. Це певною мірою суперечить Національному протоколу, в якому хворим на системний артрит у випадках недостатньої ефективності попередньої системної глюкокортикостероїдної терапії рекомендується рівнозначний вибір призначення адаліумабу або тоцилізумабу, та існуючим рекомендаціям щодо ведення ентезит-артритів та олігоартритів.

Враховуючи широке впровадження в клінічну ревматологічну практику біологічної терапії, вважаємо за корисне коротко охарактеризувати **біологічні препарати, які зареєстровані в Україні для лікування ЮІА.**

Етанерцепт (Енбрел, Пфайзер) був першим зареєстрований для лікування дітей з ЮІА та використовувався з цією метою в країнах Європи та США з 1998 р., в Росії — з 2009 р., на теперішній час зареєстрований в Україні. Цей препарат є генно-інженерним розчинним рецептором, що конкурентно взаємодіє з ФНП як α , так і β . Протягом тривалого часу використання препарат зарекомендував себе як високоефективний та безпечний засіб з низьким ризиком розвитку небажаних ефектів, у тому числі туберкульозу. Його особливістю є відсутність вторинної резистентності з можливістю переривання курсів, що зумовлено відсутністю взаємодії з рецепторами на клітинах-ефекторах [20–25]. Дозується етанерцепт у дітей по 0,4 мг/кг на введення (максимум до 25 мг/введення). Недоліком препарату є необхідність частих введень (1–2 рази на тиждень), відсутність у показаннях вказівок щодо можливості використання у хворих на увеїти.

Інфліксимаб (Ремікейд, Шеринг-Плау) є моноклональним антитілом до ФНП- α . Дозується дітям зазвичай по 3–6 мг/кг на введення за схемою: 0-, 2-, 6-й та далі кожний 8-й тиждень. Хоча в Україні він зареєстрований з 6 років, але не знайшов використання у практиці дитячої ревматології, і можливості його призначення не відображені в Національному протоколі. Рідкісне використання інфліксимабу пояснюється його

Таблиця 3. Біологічні препарати, їх мішені та наявність клінічних випробувань та реєстрації при ЮІА (за Нікішиною І.П., 2013 [13] з доповненням)

Мішень	Препарат	Реєстрація у дітей ЮІА (вік)				Рандомізовані клінічні дослідження		Клінічний досвід
		Україна	Російська Федерація	США	Західна Європа	Є	Відкрита фаза триває	
ФНП- α	Інфліксимаб	з 6 років (реєструється)	–	–	–	+	+	+ B, C, D
	Адаліумаб	з 4 років	з 4 років	з 2 років	з 2 років	+	+(з 6 років)	+ B, C, D
	Етанерцепт	з 2 років (реєструється)	з 4 років	з 2 років	з 2 років	+	+(з 8 років)	+ A, B, C, D
	Голіумаб	–	–	–	–	+		
	Цертолізумаб	–	–	–	з 13 років	+		
ІЛ-1	Анакінра	–	–	–	–	+	–	+ B, C, D
	Канакінумаб	–	з 2 років	з 2 років	–	+		+ D
	Рилонацепт	–	–	–	–	+	–	–
ІЛ-6	Тоцилізумаб	з 2 років	з 2 років	з 2 років	з 2 років	+	+	+ B, C, D
Т-лімфоцити	Абатацепт	–	з 6 років	з 6 років	з 6 років	+	+(з 5 років)	+ C, D
В-лімфоцити	Ритуксимаб	–	–	–	–	–	–	+ C, D

відомою імуногенністю: він є химерною молекулою, яка містить до 25% мишиного білка, що суттєво підвищує ризик розвитку алергічних реакцій [26].

За даними дослідження ASPIRE відомо, що концентрація інфліксимабу в сироватці крові у дітей з ЮІА менша, ніж у дорослих при використанні аналогічних доз, а частота виявлення антитіл до інфліксимабу втричі більша при використанні низьких доз препарату, що сприяє зменшенню очікуваної ефективності терапії та підвищенню ризику розвитку небажаних ефектів, в першу чергу, інфузійних реакцій. Проводяться роботи щодо можливості запобігання синтезу нейтралізуючих антитіл шляхом призначення біологічних препаратів разом з метотрексатом [27–30].

Саме виявлена висока імуногенність інфліксимабу спонукала науковців до створення нових блокаторів ФНП. Серед них провідне місце нині посів адаліумаб.

Адаліумаб (Хуміра, Ебві) – є виключно людським рекомбінантним моноклональним антитілом, представленим аналогом молекули IgG₁ до ФНП- α . Його перевагою над іншими блокаторами ФНП є відсутність утворення нейтралізуючих антитіл, доведена висока ефективність при ревматоїдному уевіті та ентезит-артритах, більш зручна схема введення та дозування: дітям з масою тіла до 30 кг призначається 20 мг підшкірно 1 раз на 2 тиж, більше 30 кг – 40 мг 1 раз на 2 тиж. Безумовним недоліком адаліумабу є висока вартість та відсутність менших разових доз препарату на фармацевтичному ринку. Позитивним є доведений невисокий ризик розвитку інфекційних процесів при використанні адаліумабу, який суттєво не відрізняється від такого при використанні етанерцепту. У дітей з ЮІА, яким призначався адаліумаб за показаннями, не було зареєстровано випадків новоутворень, туберкульозу, демієлінізуючих та вторинних аутоімунних захворювань та будь-яких захворювань, що привели до смерті [31–33].

У 2011 р. рекомендації американського колегіуму ревматології (ACR) доповнені схемами лікування системних ювенільних артритів препаратами-антагоністами ІЛ-1 та ІЛ-6. Для цього було конкретизоване поняття системних проявів (лихоманка, короткочасний висип, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія та/чи серозити). Диференційовані схеми передбачають різну тактику при трьох варіантах системних проявів (1-й – з наявністю синовітів, 2-й – з наявністю виражених системних проявів артрити за відсутності синовітів та 3-й – з синдромом гіперактивації макрофагів) [31]. Для останнього варіанту передбачене використання терапії препаратами-інгібіторами ІЛ-1 (анакінри, рилонацепту та канакінумабу), які в вітчизняному протоколі лікування ЮІА сьогодні не зазначені і в Україні не зареєстровані.

Доступним в Україні для лікування системних ЮІА сьогодні є лише інгібітор ІЛ-6 **тоцилізумаб** (Актема, Ф. Хоффман-Ля Рош), котрий зареєстрований в США, країнах Євросоюзу, Росії та Україні майже одночасно – з 2011 р. Він є рекомбінантним гуманізованим (містить не більше 5% нелюдських білків) моноклональним блокуючим антитілом підкласу IgG до людського мембранного рецептора ІЛ-6. Використання при ЮІА тоцилізумабу ґрунтується на певних раніше доведених фактах: синовіоцити у хворих на ревматоїдний артрит спонтанно синтезують ІЛ-6, рівень його в суглобовій рідині та кількість таких клітин у пацієнтів з системними формами ЮІА значно вищий, ніж з іншими формами [34, 35].

Оскільки рецептори до ІЛ-6 експресуються на багатьох клітинах (Т-хелпери, макрофаги, фібробласти, ендотеліоцити, кератиноцити, клітини печінки та гіпоталамусу), то і біологічні ефекти інгібіторів ІЛ-6 в організмі численні: під їх впливом зменшується синтез гострофазових білків, зникає лихоманка, підвищується рівень інсуліноподібного фактора росту та відновлюється лінійний ріст, блокується активація остеобластів, що зупиняє деструкцію кісток, припиняється проліферація мезангіальних клітин нирок та кардіоміоцитів, що усуває прояви вісцеропатій, зменшується анемія та гіпертромбоцитоз, тощо.

На теперішній час тривають клінічні дослідження ефективності та безпечності тривалого використання тоцилізумабу при ЮІА (дослідження AMBITION). Дослідження FUNCTION довело ефективність та безпечність використання тоцилізумабу як у комбінації з метотрексатом, так і у випадку монотерапії при ранньому системному ЮІА та його перевагу над монотерапією метотрексатом. Дослідження CHERISH довело, що ефект за ACR90 вірогідно частіше досягається при використанні тоцилізумабу при поліартикулярному варіанті ЮІА [35].

Рекомендаціями EULAR 2013 р. у дорослих передбачена можливість використання монотерапії тоцилізумабом не лише в випадках неможливості прийому базисних засобів, відсутності ефекту лікування ревматоїдного артрити метотрексатом, блокаторами ФНП та ритуксимабом, але й за бажанням пацієнта отримати швидкий ефект. За даними FDA (2012), можливе використання тоцилізумабу після досягнення ремісії в меншій дозі (4 мг/кг) з більшими інтервалами між введеннями.

Враховуючи, що в низці випадків серед обстежених нами пацієнтів з системним варіантом перебігу ЮІА спостерігається суттєве зростання абсолютного вмісту В-лімфоцитів та гіперімуноглобулінемія в периферійній крові, потребує подальшого обговорення можливості використання у цієї групи хворих ритуксимабу.

Ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффман-Ля Рош) є генно-інженерним химерним моноклональним антитілом до рецепторів CD20 на поверхні В-лімфоцитів. Вважається, що ефективність ритуксимабу при ревматоїдному артриті може бути обумовлена тим, що В-клітини не тільки беруть безпосередню участь у синтезі аутоантитіл та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП), але й презентують антигени Т-лімфоцитам при вторинній імунній відповіді. Оскільки CD20-молекула експресується лише на поверхні пре-В-лімфоцитів та зрілих В-лімфоцитів, а ритуксимаб зв'язує їх тільки в периферійній крові, його використання зазвичай не призводить до знищення клітин пам'яті та не сприяє розвитку важкого імунодефіцитного стану.

Схема дозування ритуксимабу за анотацією до препарату: 375 мг/м² на введення у 0-, 1-, 2-, 3-й тиждень. У 2006 р. ритуксимаб був дозволений у США для лікування важкого ревматоїдного артрити, резистентного до інгібіторів ФНП- α , а в 2007 р. була опублікована узгоджена думка Європейських експертів про доцільність його призначення хворим на ревматоїдний артрит при наявності протипоказань до призначення інгібіторів ФНП.

На сьогодні проведено кілька контрольованих клінічних випробувань, що підтвердили високу ефективність

та безпечність використання ритуксимабу у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. Деякими авторами запропоноване його призначення і в дитячій ревматологічній практиці в випадках, рефрактерних до стандартного лікування [36]. Проте в Україні він зареєстрований для використання лише з 18 років, хоча в поодинокі випадках використовувався у дітей «off-label» (поза показаннями, вказаними в інструкції). На нашу думку, досить просто можна сформулювати, чи є показання до використання ритуксимабу при системних варіантах ЮІА з неефективністю терапії тоцилізумабом: рекомендувати визначення абсолютного вмісту В-лімфоцитів та імуноглобулінів в сироватці крові та оцінити ступінь їх підвищення.

Водночас у світі тривають дослідження ефективності використання при ЮІА інших біологічних препаратів — ремікейду та абатацепту, синтезуються та вивчаються нові засоби — інгібітори ІЛ-17 (бродалумаб, іксекізумаб, секукінумаб), GM-CSF-рецептора (мавриліумаб), блокатори рецептора до ІЛ-23 (CD48 на Т-лімфоцитах; устекинумаб), продовжують розроблюватися принципи переходу з одного біологічного препарату на інший у випадках розвитку небажаних реакцій або недостатньої ефективності (рис. 2) [13, 17].

На жаль, на сьогодні більшість препаратів, наведених у цій схемі, недоступні для хворих на ЮІА в Україні. Значним здобутком педіатричної кардіоревматології країни можна вважати початок роботи Національної програми лікування ЮІА біологічними препаратами. Але її впровадження в практику дитячої ревматології ставить нові запитання перед клініцистами. В першу чергу, через нерівномірний розподіл коштів та різну захворюваність на ЮІА в різних регіонах виникає проблема відбору пацієнтів, котрі потребують призначення біологічної терапії.

На VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 2014) акцентована увага на **конкретизації показань для призначення препаратів біологічної терапії у дорослих хворих на ревматоїдний артрит**. За наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р., провідними серед них вказані:

- активність за DAS $\geq$ 5,1 (що відповідає II–III ступеню активності за загальноприйнятими критеріями);
- неадекватна відповідь на 2 базисних хворобомодифікуючих препарати (один серед яких — метотрексат).

Зазначено, що лише в поодинокі випадках препарати біологічної дії можуть бути призначені при несприятливому перебігу хвороби за відсутності попереднього лікування базисними засобами.

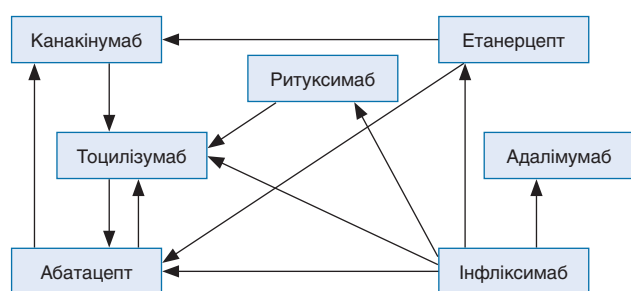


Рис. 2. Схема можливих переходів з одного біологічного препарату на інший при лікуванні ЮІА

Між іншим, численні призначення дитячими ревматологами біологічних препаратів хворим на ЮІА в кожному обласному центрі відбуваються за різними показаннями. Про це свідчить видозмінена структура хворих, які отримують біологічну терапію, у порівнянні з вищенаведеними даними загальної популяції хворих на ЮІА. **Ми пропонуємо для розгляду широким загалом дитячих ревматологів наступні критерії відбору пацієнтів:**

- адекватний комплаєнс;
- уточнений діагноз (обов'язкове виключення реактивних артропатій та інших причин розвитку артриту);
- недостатня ефективність 2 та більше послідовно призначених базисних засобів;
- недостатня ефективність комбінованої терапії 2 базисними засобами (недосягнення ремісії) протягом 3 міс при початково високій активності захворювання;
- глюкокортикостероїдозалежність або глюкокортикостероїдорезистентність, неможливість уникнення прогресування небажаних ефектів у випадках системних артритів або інших варіантів артриту, якщо дітям у зв'язку з неефективністю попереднього лікування раніше були призначені глюкокортикостероїди (ГКС);
- прогресуюче двобічне ураження очей, котре потребувало (потребує) призначення системних ГКС при неефективності попередньої терапії метотрексатом та циклоспорином у хворих на олігоартрити, ентезит-артрити, поліартрити;
- залучення суглобів осевого скелету у хворих на ентезит-артрити при неефективності попередньої терапії сульфасалазином та метотрексатом;
- залучення кульшових суглобів протягом першого року хвороби, суглобів кистей чи шийного відділу хребта, навіть за відсутності попередньої терапії двома базисними засобами у хворих з поліартритами;
- швидке радіологічне прогресування захворювання (зміна рентгенологічної стадії хвороби за Штейнброкером протягом року);
- відсутність активного інфекційного процесу будь-якої локалізації, цитопенічного синдрому, туберкульозу, уточнений імунний статус щодо керованих інфекційних хвороб;
- відсутність у анамнезі тяжких алергічних реакцій.

Як коментар до внесення деяких пунктів хотілося б відмітити, що поширення обізнаності широкого загалу пацієнтів та лікарів щодо сучасних можливостей біологічної терапії призводить до спроб якомога раннього її використання, в тому числі в деяких випадках без достовірно уточненого діагнозу (наприклад, виключення реактивних артритів за наявності ентезопатій). Безумовно, в таких випадках завдяки потужній протизапальній дії біологічних препаратів також швидко досягається зворотна клінічна динаміка, котра надалі не відновлюється, а пацієнти продовжують тривало отримувати високовартісне лікування.

Крім того, існує певна група пацієнтів, що вже багато років отримують лікування, яке сьогодні не може бути співвіднесене з існуючим Національним протоколом. Наприклад, хворі, котрим була призначена системна ГКС-терапія при високій активності несистемних варіантів ювенільного артриту, а спроби її відміни були невдалі, діти після проведених багаторазових введень надвисоких доз ГКС тощо.

Загальноприйнятими **критеріями ремісії ЮІА** сьогодні вважаються:

- відсутність активних артритів, лихоманки, висипу, серозитів, спленомегалії, лімфаденопатії, активного увеїту, підвищення ШОЕ та СРБ;
- мінімізація загальної оцінки активності хвороби хворим і лікарем;
- тривалість вранішньої скутості менше 15 хв.

Зазначені характеристики хвороби мають спостерігатися у пацієнта протягом 6 міс при отриманні лікування (медикаментозна ремісія) та 12 міс без лікування (безмедикаментозна ремісія).

Основними завданнями лікування хвороби залишається ліквідація її клінічних проявів (перш за все суглобового синдрому), запобігання прогресуванню (ураження внутрішніх органів, розвитку амілоїдозу), деструкції суглобів та ускладнень терапії.

Професор J. Smolen [17] зазначає, що провідною метою лікування ЮІА нині є досягнення повного контролю над хворобою, для чого рекомендує ранню оцінку ефективності терапії (вже через 3 міс після початку лікування). Провідними шляхами її підвищення він вважає своєчасну оптимізацію дози базисних хворобомодифікуючих засобів, призначення ГКС лише короткими (до 3 міс) курсами в низьких дозах, віддавання переваги інтраартикулярному їх введенню і своєчасну адаптацію терапії – більш раннє призначення засобів біологічної дії – протягом 3–6 міс після початку лікування.

Більш раннє призначення терапії сприяє модифікації задач лікування ЮІА: серед них вже розглядається запобігання порушенням фізичного розвитку, профілактика уражень очей та внутрішніх органів, доклінічна візуалізація синовіту, досягнення ремісії в більш короткий термін (4 тиж), скорочення тривалості використання біологічних препаратів (6 міс) за рахунок їх раннього призначення та індивідуального вибору мішені.

Тому останніми роками в світі проводиться багато робіт щодо визначення загального прогнозу перебігу ЮІА для вибору початкової тактики лікування. Загальновизнано, що формуванню стійкої клінічної ремісії сприяють швидка нормалізація імунологічних показників на тлі раннього призначення терапії та збереження функцій опорно-рухового апарату [37–39]. Несприятливими чинниками вважають виявлення певних генетичних маркерів, персистенцію лабораторних ознак автозапальної відповіді, недиференційований характер артриту. Значні досягнення в лікуванні ювенільних артритів сприяли тому, що протягом останніх десятиліть відмічене зменшення числа дорослих хворих з III–IV функціональним класом за Штейнброкером (якщо у 1966 р., за A.L. Laaksone, серед пацієнтів, що хворіють понад 15 років,

було приблизно 48% таких пацієнтів, у 1991 р., за J.E. Levinson, – 17%, на теперішній час, за B. Flato, вони майже не виявляються).

Запобігання розвитку деструкції суглоба можливе лише на початковій стадії хвороби. Тому раннє застосування таргетних препаратів суттєво підвищує ефективність лікування, хоча і унеможливорює уточнення доцільності їх призначення.

У зв'язку зі збільшенням виживаності та подовженням загальної тривалості життя дітей з ЮІА виникає низка нових проблем, що формуються у таких пацієнтів у дорослому віці: в значній частині з них виникають труднощі з вибором подальшої лікувальної тактики, близько половини потребують ендопротезування [39]. Найчастіше інвалідизуються пацієнти з системними артритами, вони ж мають більшу масу та менший зріст внаслідок попереднього тривалого прийому ГКС, що сприяє зростанню числа коморбідних патологій.

Шляхом ретроспективного аналізу даних клінічного реєстру відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ НАМНУ» виявлено, що безперервно-рецидивний перебіг хвороби з деструкцією суглобів спостерігається у половини хворих на системні варіанти (тобто близько 10–15% серед усіх хворих на ЮІА) та у пацієнтів з серопозитивним поліартритом (ще 7–10% пацієнтів), у випадках з раннім ураженням осьового скелету при ентезит-артритах (не більше 1% усіх пацієнтів з ЮІА) та при рецидивних увеїтах у дітей з АНА-позитивними олігоартритами.

Додаючи до них пацієнтів з неефективністю або неможливістю продовження базисної терапії (близько 10%) та розвитком стероїдорезистентності або стероїдозалежності, можна припустити, що близько третини пацієнтів з ЮІА потребують корекції терапії з використанням біологічних препаратів. Такі дані дають змогу розрахувати умовну структуру пацієнтів, яким необхідне призначення біологічних препаратів: близько половини – системні артрити, серед інших близько 35–40% – поліартрити, лише решта (до 10–15% загалом) – олігоартрити з увеїтом та ентезит-артрити. Враховуючи зазначені вище дані офіційної статистики МОЗ України, потреба у біологічній терапії може сягати до 800 пацієнтів з ЮІА в Україні, з них приблизно одній половині необхідні інгібітори ІЛ-6 та ІЛ-1, а іншій – інгібітори ФНП.

Оскільки основною метою удосконалення лікування ювенільних артритів на теперішній час залишається пошук можливостей персоналізації терапії, все більше використовуватиметься в клінічній практиці саме індивідуально обрана біологічна терапія.

Незважаючи на те, що визначення вмісту прозапальних цитокінів не є патогномонічною ознакою ЮІА (так, дослідження останніх років виявили у хворих на пневмонію, тонзиліти та інші запальні захворювання підвищення вмісту саме прозапальних цитокінів ІЛ-1, -6 у крові [40–43]), при вирішенні питання про доцільність призначення таргетної протизапальної терапії у дитини з уточненим діагнозом дослідження цитокінового профілю та інших імунологічних показників, на нашу думку, буде вкрай корисним для вибору тактики лікування. Причому, спираючись на зазначені вище кореляційні взаємозв'язки між показниками

функціонування імунної системи, при неможливості виконати дослідження вмісту цитокінів можна враховувати оцінку інших імунологічних показників: наприклад, при виявленні суттєвого підвищення вмісту імуноглобулінів, циркулюючі автоантитіли, наявності моноцитозу віддавати перевагу призначенню блокаторів ІЛ-6, при високому імунорегуляторному індексі — блокаторів ФНП.

На нашу думку, найбільш доцільним з цією метою є проведення поглибленого імунологічного дослідження кожної дитини з ЮІА та вибір індивідуальної тактики лікування з урахуванням механізмів імуотропної дії всіх призначених дитині лікувальних засобів, у тому числі імуносупресивних препаратів, ГКС та біологічних препаратів.

Чим довше використовуються препарати біологічної дії, тим чіткіше окреслюються і негативні боки такої терапії: пригнічення протиінфекційного імунітету, підвищений ризик розвитку алергічних реакцій, висока вартість лікування [34].

Вважаємо за доцільне запропонувати ретельний моніторинг хворих на ЮІА для своєчасного виявлення опортуністичних інфекцій (з обов'язковим серологічним обстеженням) та обговорити в ревматологічному суспільстві критерії припинення та терміни відновлення застосування препаратів біологічної дії при розвитку інτερкурентних інфекцій.

У зв'язку з широкою антивакцинальною компанією в засобах масової інформації в Україні велика частка дітей, у тому числі хворих на ЮІА, не щеплені планово згідно з Національним календарем, що додатково підвищує ризик розвитку в них тяжких ускладнень лікування. Необхідно ввести в практику охорони здоров'я використання рекомендацій EULAR (2011) щодо проведення вакцинопрофілактики у ревматичних хворих, у тому числі додаткової вакцинації проти пневмокока, грипу, розгляд можливостей щепити дітей від моменту встановлення діагнозу до початку лікування.

Враховуючи наявність епідемії туберкульозу в країні, неповне охоплення вакцинопрофілактикою дітей, потребує продовження вивчення і безпечність довготривалого використання препаратів біологічної дії щодо цієї інфекції. Проте, оскільки в Національному календарі щеплень залишається вакцинація проти туберкульозу (наказ МОЗ України № 551, 2014), потребує конкретизації методики курації пацієнтів, які отримують біологічні препарати при виявленні позитивної поствакцинальної реакції Манту. В цьому аспекті необхідним є подальше обговорення тактики їх міждисциплінарного спостереження, конкретизація показань до призначення антибіотикопрофілактики в разі необхідності використання біологічних препаратів.

Впровадження в практику вітчизняної дитячої ревматології високовартісної біологічної терапії за кошти держави зумовлює необхідність конкретизувати національні (регіональні) критерії щодо можливості та терміну її відміни в випадках досягнення клінічної ремісії. Можливо, доцільним є створення єдиної надвідомчої структури для врегулювання таких питань.

На завершення хотілося б відмітити, що використання препаратів біологічної дії є важливим кроком у дитячій ревматології, що дасть змогу суттєво підвищити ефективність лікування та якість життя хворих дітей та їх батьків, але в умовах сьогоденної

економічної ситуації в країні необхідно створити чітку систему етапності спостереження хворих на ЮІА на підставі єдиних принципів призначення, відміни та контролю за безпечністю використання біологічних препаратів.

Література

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2012-2013 рр. [текст] // Київ: «Поліум». — 2013 — 327 с.
2. Moore T.L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis [текст] / Moore T.L. // Curr. Opin. Rheumatology. — 1999. — Vol. 11. — P. 377-383.
3. Rooney M. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis / M. Rooney, H. Varsani, K. Martin, P.R. Lombard et al. [текст] // Rheumatol. — 2000. — Vol. 39. — P. 432-438.
4. Wei C.M. Frequency and phenotypic analysis of CD4+CD25+ regulatory T cells in children with juvenile idiopathic arthritis [текст] / C.M. Wei, J.H. Lee, L.C. Wang // J. Microbiol. Immunol. Infect. — 2008. — Vol. 41. — P. 78-87.
5. Han G.M. CD4+CD25high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [текст] / G.M. Han, N.J. O'Neil-Andersen, R.B. Zurier, D.A. Lawrence // Cel Immunol. — 2008. — Vol. 253. — P. 92-101.
6. Mangge H. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes [текст] / Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 3. — P. 211-220.
7. Shahin A.A. Circulating interleukin-6, soluble interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels in juvenile chronic arthritis: correlations with soft tissue vascularity assessed by power Doppler sonography [текст] / Shahin A.A., Shaker O.G., Kamal N. et al. // Rheumatol. Int. — 2002. — Vol. 22. — P. 84-88.
8. Yokota Sh. Therapeutic efficacy of humanized anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [текст] / Sh. Yokota, T. Miyamae, T. Imagawa et al. // Arthr. Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 818-825.
9. De Benedetti F. Targeting in the Interleukin-6 Receptor: A new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? [текст] / F. De Benedetti, A. Martini // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 687-693.
10. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis [текст] / P. Woo // Curr. Rheumatol. Rep. — 2002. — Vol. 4. — P. 452-457.
11. Krumrey-Langkammerer M. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis [текст] / Krumrey-Langkammerer M., H fier R. // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28 (11). — P. 2544-2547.
12. Multinational study of the epidemiology, treatment and outcome of childhood arthritis (EPOCA study) [електронний ресурс] // <http://www.epoca-project.eu/>
13. Никишина И.П. Ювенильный артрит: клиника, диагностика, персонализированные подходы терапии [електронный ресурс] / Никишина И.П. // Тез. НПК «Персонализированные технологии в ревматологии», — 13-14 сентября 2013: Новосибирск. // <http://niikelsoramn.ru/dlja-sotrudnikov/konferenc-tehnol-revmat/doklad-nikishinoi/>.
14. Омельченко Л.І. Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту (Повідомлення 1, 2) [текст] / Омельченко Л.І., Ошлянська О.А. // Здоров'я України. — 2014. — 2014. — № 1 (28), лютий. С. 60-61. Здоров'я України. — 2014. — 2014. — № 2 (29), лютий. С. 24-24.
15. Ошлянська О.А. Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту (Повідомлення 3) [текст] / Ошлянська О.А., Омельченко Л.І., Дудка І.В. // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер «Ревматологія», вересень 2014. — С. 46-48.
16. Ошлянська О.А. Сучасні імунологічні особливості ювенільних артритів [текст] / Ошлянська О.А., Омельченко Л.І., Людік Т.А. // Здоров'я України. — Тематичний номер «Ревматологія», червень 2014. — С. 48-51.
17. 21st European paediatric rheumatology congress, database. [електронний ресурс] // Designed by joomlatd.com <http://www.pres2014.org/index.php/general-information>
18. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям, больным ювенильным артритом [текст] // Здоров'я України. — 2012. — № 4 (23).
19. Омельченко Л.І. К вопросу о болезн-модифицирующей терапии ревматических болезней у детей [текст] / Омельченко Л.І., Ошлянська Е.А. // Здоров'я України. — 2014. — № 1 (28), лютий. — С. 16-19.



Д.м.н., професор
О.М. Охотнікова



К.м.н.
Ю.І. Гладуш

О.М. Охотнікова, д.м.н.,
професор, зав. кафедри педіатрії № 1,
Ю.І. Гладуш, к.м.н.,
Л.В. Бондаренко, Т.Л. Українська,
О.С. Шестакова, О.А. Маташ, Н.І. Жабинець
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Консультативно-діагностична поліклініка
Національної дитячої
спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»

Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії

Алергічний риніт (АР) — хронічне IgE-залежне запальне захворювання слизової оболонки носа, яке виникає під впливом алергенів і клінічно характеризується появою свербіння у носі, нападами чхання, ринореєю, закладеністю носа, іноді — зниженням нюху. АР часто поєднується з іншими супутніми (коморбідними) алергічними захворюваннями (кон'юнктивітом) і є фактором високого ризику розвитку бронхіальної астми (БА) згідно з сучасною концепцією про «єдині дихальні шляхи». АР правомірно називати лише ті випадки риніту, у розвитку яких провідну роль відіграє алергія. Варіантом АР є **сезонний, інтермітуючий, АР (ІАР)**, частіше за все зумовлений сенсibilізацією до алергенів пилок рослин, тому його часто називають полінозом (від англ. *pollen* — пилок).

Поліноз — це класичне атопічне (тобто IgE-обумовлене) захворювання, яке спричинюється пилом рослин і характеризується гострими запальними змінами у слизових оболонках, головним чином, дихальних шляхів (ДШ) і очей. **Цілорічний, персистуючий, АР (ПАР)** пов'язаний із сенсibilізацією до аероалергенів житла.

Код за МКХ-10:

- J30 — **Вазомоторний та алергічний риніт.**
- J30.1 — Алергічний риніт, який викликаний пилом рослин.
- J30.2 — Інші сезонні алергічні риніти.
- J30.3 — Інші алергічні риніти.
- J30.4 — Алергічний риніт неуточнений.

Епідеміологія

АР — дуже поширене захворювання дитячого та юнацького віку, яке зустрічається у 40% дітей. Частіше хворіють хлопчики. Найбільша поширеність АР відзначається в економічно розвинених країнах. На поліноз страждає від 1,5 до 5% населення планети. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у 1993–2000 рр. у різних регіонах Росії, поширеність АР становила від 9,8 до 29,6%. Разом з тим, у цих самих районах на диспансерному обліку знаходилося менше 0,3% дітей з АР, що свідчить про значну гіподіагностику захворювання серед дитячого населення. Дуже часто дитині пізно встановлюють діагноз АР — у віці 6–7 років, хоча перші його прояви можуть спостерігатися вже у 2–3-річних дітей і навіть у малюків. Підтвердженням цього є результати проведеного нещодавно (закінчено у 2012 р.) епідеміологічного дослідження (BAMSE) у Швеції, в якому вивчали розвиток і поєднання найпоширеніших алергічних захворювань у дітей — атопічного дерматиту (АД), БА та АР — від дня народження до 12-річного віку. На першому році життя ізольований АР зустрічався у 2%, а ізольована БА — теж у 2%, їх поєднання відзначено в 1% випадків серед усіх народжених дітей, **тобто БА і АР розвивались одночасно.**

Етіологія

Для полінозу та ІАР найбільш характерна **полівалентна пилова сенсibilізація**. Поєднану сенсibilізацію до пилок дерев, злакових і складноцвітих виявляють

у 53% хворих. Серед полінозів, зумовлених сенсibiliзацією до однієї групи пилоквих алергенів, переважають варіанти АР, пов'язані з розвитком підвищеної чутливості до пилку дерев (10%), рідше — до пилку злакових (6,5%) і складноцвітних (1%). Загалом у дітей з ІАР алергія до пилку злакових виявляється у 86,7%, дерев — у 81% і складноцвітних — 57% [1]. За даними шкірного тестування з алергенами пилку дерев, найчастіше відзначається сенсibiliзація до берези (63%) і вільхи (40%). До алергенів пилку злакових трав гіперчутливість є найчастішою до лисохвосту, їжі збірної, вівсяниці (87%), а серед складноцвітних — до пилку соняшника (32%) і полину (26%). На сенсibiliзацію організму людини до пилку значною мірою впливають регіональні особливості місцевості: поширеність тих або інших рослин, ступінь їх алергенності, урбанізація населення тощо. В Україні одним з основних видів пилку, що спричинює поліноз, є пилок злаків.

Розвиток ПАР пов'язаний із сенсibiliзацією до аероалергенів житла, насамперед до алергенів *кліщів домашнього пилу* — *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae* (55%).

Гіперчутливість до алергенів *домашніх тварин* також може бути причиною виникнення АР та його подальших загострень. Найчастіше розвиток АР викликає контакт з кішкою і собакою, епідерміс, вовна, слина і сеча яких мають значну алергенну активність. Специфічні IgE-антитіла (за радіоалергосорбентним тестом — RAST) до алергену епідермісу собаки виявляються більш ніж у 50% дітей з поєднаними проявами алергічної БА та АР. Відомі випадки розвитку АР, що зумовлені сенсibiliзацією дітей до лупи коня.

У випадках ПАР у дітей, що мешкають у сирому житлі, у районах з вологим кліматом, виявляється зв'язок його розвитку із сенсibiliзацією до *цвілевих грибів*. При постановці RAST у дітей з поєднаними проявами БА та АР сенсibiliзація до алергенів *Penicillium*, *Candida*, *Aspergillus* виявляється в 11, 15 і 9% випадків відповідно. У таких хворих має місце тяжкий перебіг АР.

Причиною загострення ПАР може бути сенсibiliзація до *пера птахів і сухого корму для риб* у разі присутності птахів і акваріумів у помешканнях. У деяких дітей з ПАР простежується зв'язок його виникнення із сенсibiliзацією до алергенів тарганів у випадку їх поширення в житлі.

Порівняно рідкісною причиною загострення АР у дітей є *сенсibiliзація до харчових алергенів* (риба, цитрусові, куряче м'ясо, коров'яче молоко, шоколад, морепродукти). Зв'язок загострень АР з харчовою сенсibiliзацією у дітей найчастіше простежується у перші 2 роки життя.

Зареєстровані випадки загострень АР, зумовлені *дією медикаментів*, причому найчастіше причинно-значущими в ініціації його ознак є пеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни, тетрациклінові антибіотики, сульфамідаміди, препарати імуноглобулінів, нестероїдні протизапальні засоби (аспірин тощо). Непереносимість останніх може стати причиною розвитку поєднаних проявів АР, поліпозу носа і БА («аспіринова тріада»).

У малят може виникнути *сенсibiliзація до латексу* (соски, гумові іграшки).

Патогенез

Сучасна концепція патогенезу АР ґрунтується на визнанні провідної ролі IgE-опосередкованих алергічних

реакцій у відповідь на дію «причинного» алергену з подальшим формуванням алергічного запалення і гіперреактивності слизової оболонки носа. Крім високого рівня експозиції (*доза алергену і тривалість контакту з ним*) екзогенних алергенів одним з головних факторів ризику виникнення АР у дітей є *спадкова схильність* до алергічних реакцій і захворювань. У дітей, які мають родичів з АР, ризик захворіти на нього в 5–6 разів вищий, ніж в осіб, чий родич на АР не страждає. У деяких дітей з АР виявляється сімейна схильність до виникнення полінозів і найбільш частого їх прояву — ІАР.

Тютюнопаління матері під час вагітності і пасивне тютюнопаління дітей розглядають як чинники високого ризику розвитку atopічних захворювань, особливо їх респіраторних проявів.

Фактором значного ризику виникнення АР є *вірусна інфекція, перенесена матір'ю, що страждає на atopічне захворювання, під час вагітності*, і тяжка респіраторна вірусна інфекція (респіраторно-синцитіальна, аденовірусна, бокавірусна тощо) у дітей різного віку.

Забруднення атмосфери хімічними сполуками сприяє частішому розвитку АР у дітей. Максимальна поширеність АР реєструється у дітей, які мешкають поблизу жвавих автомагістралей [1].

Ключовою основою патогенезу АР є алергічне запалення оболонки носа, яке здійснюється стадійно (рання і пізня фази алергічної реакції). У дітей з ризиком розвитку atopії у результаті сенсibiliзації різними екзоалергенами відбувається взаємодія Т-клітин з антиген-презентуючими клітинами ДШ (дендритними клітинами і клітинами Лангерганса), що індукуює Т-клітинну активацію і проліферацію переважно специфічних Th2-лімфоцитів. *На ранній стадії алергічної реакції після повторного контакту* причинного алергену зі слизовою оболонкою носа, очей, гортані, бронхів під впливом інтерлейкінів IL-4 і IL-13, які секретують активовані Th2-лімфоцити, відбувається гіперпродукція В-лімфоцитами алерген-специфічних IgE-антитіл. Взаємодія причинних алергенів з фіксованими на мастоцитах (опасистих клітинах) специфічними IgE призводить до активації цих клітин і секреції запальних медіаторів (гістаміну, гепарину і ліпідних речовин — простагландинів (PGD2) і лейкотрієнів (LTB4, LTC4, LTD4) і цитокінів, які сприяють залученню в алергічну реакцію інших імунокомпетентних клітин (базофілів, еозинофілів) і клітин крові.

Гістамін є основним медіатором, який вивільнює активовані мастоцити при нетривалій і довготривалій експозиції алергену. Він стимулює сенсорні нерви, спричинюючи чихання, вазодилатацію, ексудацію плазми, стимуляцію слизоутворювальних клітин, призводячи до ринореї і назальної обструкції, а також підвищує продукцію молекул адгезії і вивільнення прозапальних цитокінів.

Ліпідні медіатори, впливаючи на рецептори нервових закінчень і судин, у свою чергу зумовлюють появу свербіння у носі, чхання, ринореї, закладеності носа. Для виникнення останнього більше значення мають лейкотрієни, ніж гістамін. Активація базофілів при АР супроводжується виділенням меншої кількості гістаміну і значної кількості LTD4. Лейкотрієни беруть участь у формуванні як ранньої, так і пізньої фази алергічної відповіді [4].

У розвитку пізньої фази алергічної реакції у слизовій оболонці носа ключову роль відіграють еозинофіли (еозинофільне запалення). Під впливом медіаторів і прозапальних цитокинів (IL-3, IL-5), що їх секретують опасисті клітини, відбувається активація синтезу ендотелієм судин і епітелієм ДШ молекул адгезії, акумуляція та активація еозинофілів у слизовій оболонці та епітеліальному її шарі, результатом чого стає вивільнення еозинофілами гранул, що містять головний еозинофільний протеїн, еозинофільний катіонний протеїн (ЕКП), нейротоксин еозинофільного походження. Ці еозинофільні білки чинять пошкоджувальну дію на тканини. У хворих на ІАР під час цвітіння причинно-значущих рослин відзначається збільшення рівня ЕКП у носовій лаважній рідині. Активація еозинофілів супроводжується підвищенням концентрації LTC₄, що виявляється і в слизовому вмісті носа.

Після контакту з причинним алергеном запальний процес триває декілька тижнів. При ІАР алергічне запалення має зворотний характер: після завершення періоду цвітіння причинно-значущих рослин прояви його зазвичай зникають. При ПАР в умовах тривалого контакту з малими дозами алергенів розвивається персистуюче алергічне запалення, яке або має рецидивний характер, що пов'язане з повторною експозицією причинних алергенів, або зберігається протягом тривалого часу у випадках постійного контакту з ними.

Патоморфологія АР на підставі дослідження біоптатів слизової оболонки носа виявляє збільшення кількості еозинофілів і Т-лімфоцитів за рахунок CD4⁺-лімфоцитів.

Класифікація

- За варіантом перебігу:
 - ІАР (епізодичний, сезонний): симптоми спостерігаються епізодично, менше 4 днів на тиждень або менше 4 тиж підряд;
 - ПАР (сезонний або цілорічний, хронічний): симптоми спостерігаються більше 4 днів на тиждень або більше 4 тиж підряд.
- За характером перебігу:
 - легкий (все наведене): нормальний сон, немає труднощів під час щоденної активності, заняття спортом або відпочинку, немає нестерпних симптомів;
 - середньотяжкий/тяжкий (один чи більше критеріїв): труднощі під час щоденної активності, заняття спортом або відпочинку, порушення сну, негативний вплив на працездатність/навчання у школі, наявні нестерпні симптоми.
- За періодом захворювання:
 - період загострення;
 - період ремісії.

У 2003 р. експертами Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) запропонована **класифікація АР**, заснована на визначенні тривалості його симптомів і на суб'єктивній оцінці впливу АР на якість життя хворих (**ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; Алергічний риніт та його вплив на астму**). Згідно з цією класифікацією виділяють:

- ІАР (сезонний, гострий, випадковий, епізодичний), при якому симптоми тривають менше 4 днів на тиждень або до 4 тиж;

- ПАР (цілорічний, хронічний, тривалий, постійний), при якому симптоми тривають більше 4 днів на тиждень і більше 4 тиж.

У 2008 р. класифікація була дещо оновлена (табл. 1).

Ця класифікація виділяє легкий і середньотяжкий (помірний)/тяжкий АР. При легкому АР відзначають нормальні сон і денну активність, хворий може займатися спортом, захворювання не порушує когнітивну (пізнавальну) функцію та процес навчання у школі у дітей і трудову діяльність дорослих, відсутні інші симптоми, які турбують хворого. Середньотяжкий АР призводить до погіршення денної активності, порушення дозвілля, зниження здатності до занять спортом і працездатності.

Клінічна характеристика

Виразеність окремих симптомів АР у дітей може бути різною. ІАР частіше починається гостро – з появи свербіння в носі, слизуватих або водянистих виділень з нього, чхання, утруднення носового дихання. Через подразливу дію носового секрету і багаторазове користування носовичком шкіра над верхньою губою нерідко мацерується. ІАР зазвичай (у 42% дітей) супроводжується кон'юнктивітом.

ІАР діагностується у 80% дітей, хворих на поліноз. Початок його найчастіше припадає на вік 5–6 років. Клінічна картина розгортається у період цвітіння причинно-значущих рослин. Поліноз має чітку сезонність, співпадаючи з періодом цвітіння деяких причинно-значущих рослин. Відомі такі синоніми полінозу: сінна лихоманка, весняний катар, пилкова алергія, пилкова ринопатія, пилкова БА. Проте найбільш правильна назва – **поліноз**, оскільки його клінічними проявами можуть бути не тільки ринокон'юнктивальний та астматичний синдроми, а й полівісцеральні ураження. Крім того, поліноз, як правило, розвивається без підвищення температури і не обов'язково навесні, коли причинним алергеном є пилок дерев. При алергії до пилку бур'янів захворювання виникає у другій половині літа і триває аж до листопада. Симптоми полінозу як прояв **харчової алергії** можуть розвинути в будь-який сезон року при вживанні в їжу продуктів рослинного походження, які мають загальні антигени з пилом рослини, що спричинює сезонне захворювання. Наприклад, у хворих на алергію до пилку дерев симптоми полінозу можуть

Таблиця 1. Класифікація АР (ARIA, 2008)

Інтермітуючі симптоми	Персистуючі симптоми
Симптоматика	
<4 днів на тиждень або <4 тиж на рік	>4 днів на тиждень і >4 тиж підряд
Тяжкість перебігу	
Легкий перебіг: все з перерахованого нижче	Перебіг тяжкий; середньої тяжкості: один і більше критеріїв
- Нормальний сон - Відсутність труднощів при повсякденній активності, під час занять спортом і відпочинку - Нормальні робота або навчання - Відсутність нестерпних симптомів	- Порушення сну - Утруднення під час повсякденної активності, заняття спортом або відпочинку - Проблеми на роботі або у навчанні - Нестерпні симптоми

з'явитися у будь-який час року при вживанні в їжу горіхів, меду, яблук, черешні.

За клінічними ознаками АР і поліноз розрізнити не можна. Діагноз базується тільки на результатах специфічного алергологічного обстеження.

ПАР характеризується менш гострим початком хвороби. Симптоми його можуть виникати впродовж усього року. Найбільш характерним симптомом ПАР є закладеність носа, яка є більш вираженою у випадку приєднання сенсibiliзації до пилку рослин. У разі ПАР, пов'язаного з гіперчутливістю до алергенів постільних кліщів *D. pteronyssinus* і *D. farinae*, симптоми (чихання, утруднення носового дихання тощо) виникають під час перебування вдома, прибирання житлових приміщень, вночі і вранці. АР може супроводжуватися розвитком неспецифічної гіперреактивності структур носа, що проявляється загостренням АР при дії неспецифічних тригерів (тютюновий дим, хімічні полутанти, фізичне навантаження, запахи, зміна метеоумов). Тяжкість АР корелює з рівнем алергенів в оточуючому середовищі.

АР у частини хворих є першим і єдиним проявом атопії. Проте він дуже рідко буває ізольованим: ушкоджується також слизова оболонка додаткових пазух носа, глотки, гортані, бронхів, слухових труб, а іноді — середнього вуха. У 33% дітей з ІАР в період його загострення виявляють також симптоми БА. У деяких дітей поліноз та ІАР розвиваються на тлі вже сформованих інших алергічних захворювань (ПАР, БА, АД, алергічних уражень травної системи (так звані дермо-респіраторний і дермо-інтестинальний синдроми, які демонструють «алергічний марш»).

Більш ніж у 50% хворих на АР виявляється синусит — наслідок залучення в алергічний процес слизової оболонки додаткових пазух носа (алергічний риносинусит). У дітей, які страждають на АР, до алергічного процесу може залучатися слизова оболонка додаткових пазух носа, розвивається набряк аденоїдної вегетації, що стимулює її гіпертрофію. Аденомотія, яка проводиться у таких випадках, не дає очікуваного результату: у хворих знову виникає назальна обструкція внаслідок розвитку алергічного аденоїдиту.

Часто у дітей з АР має місце гіпертрофія задньоглоткових мигдаликів, яка може бути наслідком частих респіраторних інфекцій верхніх ДШ або хронічного постназального стікання. У 33–50% дітей з АР внаслідок набряку слизової оболонки носа розвиваються евстахіїт і серозний отит. У зв'язку з розвитком назальної гіперреактивності з часом у хворих на ПАР загострення процесу деколи викликають і неспецифічні чинники. 40% дітей з АР мають АД, ангіонабряк (типу Квінке). За даними бронхопровокаційного тесту з метахоліном у 65% дітей з АР виявляють ознаки гіперреактивності бронхів (латентний бронхоспазм). Більшість хворих на алергічну БА страждають на АР. Наявність у дитини АР розглядається як чинник високого ризику виникнення у неї в подальшому БА.

При риноскопичному дослідженні у хворих на АР виявляють набряк і ціаноз слизової оболонки носових раковин з «мармуровим» малюнком. Внаслідок нерівномірності спазму судин у деяких хворих виявляють на слизовій оболонці білі плями (плями Воячека), стікання світлого слизу по задній стінці глотки, що стає причиною спастичного кашлю і незначної охриплості голосу.

Діагноз АР базується на ретельному вивченні сімейного та індивідуального анамнезу, оцінці його тяжкості і вірогідної відповіді на терапію.

У хворих на легкий ІАР бажане дослідження носа, а у всіх дітей з ПАР воно є обов'язковим. Передня риноскопія з використанням розширювача і дзеркала дає обмежену інформацію. Більш інформативною є ендоскопія носа, яку проводить ЛОР-спеціаліст.

Скарги дитини на утруднення носового дихання, свербіння в носі, чихання, появу рясної водянистої або слизуватої ринореї дають підставу для підозри на АР. Вірогідність діагнозу АР особливо велика за наявності у родичів та самої дитини алергічних реакцій і захворювань. Підвищення у дітей з АР рівнів загального IgE та алерген-специфічних IgE-антитіл у сироватці крові, позитивні результати шкірного тестування і провокаційних ендоназальних проб з алергенами підтверджують атопічний генез риніту. Виявлення великої кількості еозинофілів у носовому секреті і мазках-відбитках зі слизової оболонки носа (риноцитограмі) свідчить про активний запальний процес у ній. У хворих на ІАР виявляється пряма залежність між рівнем експозиції до пилкових алергенів і вираженістю місцевої еозинофілії.

Особливо складною є діагностика АР у дітей дошкільного віку, що пов'язано з наявністю аденоїдної вегетації і формуванням аденоїдиту (у 30–40% дітей з АР), великою площею контакту з алергенами різної природи та його тривалістю (експозицією), можливою наявністю вроджених аномалій розвитку носа, з частою гострою респіраторною захворюваністю, що розцінюють як інфекційний риніт і яка призводить до гіподіагностики АР.

Критерії діагностики АР:

1. Анамнестичні критерії:

- **ІАР:**
 - сезонний характер скарг (симптоми щорічно з'являються і зникають у один і той самий час з незначними коливаннями: свербіння у носі, глотці, багаторазове чихання, рясні водянисті виділення з носа, утруднене носове дихання — закладеність («блокада», назальна обструкція);
 - одночасно можуть бути ознаки кон'юнктивіту і БА;
 - погіршення стану відзначається під час перебування на вулиці, у суху і вітряну погоду;
 - наявність перекресної харчової алергії, алергії на ліки і косметичні засоби, що містять рослинні компоненти.
- **ПАР:**
 - ознаки риніту виявляють упродовж усього року з періодами погіршення або поліпшення стану;
 - чіткий зв'язок з дією побутових алергенів і алергенів тварин: симптоми з'являються чи посилюються під час прибирання приміщень або контакту з тваринами;
 - при переважанні закладеності носа не завжди виявляється чіткий зв'язок з впливом алергенів;
 - дитина часто використовує судиннозвужувальні засоби;
 - виділення з носа в'язкі, порушується нюх;

- перебіг риніту не має різних загострень, що утруднює виявлення алергії;
- часта наявність одного (закладеність носа) чи двох симптомів (чихання, свербіння, водянисті виділення);
- при тривалому тяжкому перебігу риніту — зв'язок з впливом неспецифічних подразників (різких запахів, тютюнового диму, засобів побутової хімії, різкої зміни температури повітря);
- закладеність носа у вологих приміщеннях з поганою вентиляцією, у сиру погоду, непереносимість їжі, що містить дріжджі (квас, кисломолочні напої), пеніцилінові антибіотики (алергія до цвілевих грибів).

2. Клінічні критерії:

- продромальні ознаки: свербіння, чихання, закладеність носа;
- «алергічний салют»: дитина постійно чухає ніс, морщить його;
- «алергічне сьйво» — сині, темні кола навколо очей;
- типові ознаки: значні слизуваті або водянисті виділення з носа, утруднене носове дихання, спричинене набряком слизової оболонки;
- деколи очні симптоми: свербіння повік і сльозотеча; кон'юнктивіт більш типовий для ІАР (у разі полінозу);
- підвищена чутливість слизової оболонки носа до неспецифічних тригерів (охолодження, пилу, різких запахів тощо).

3. Лабораторні та інструментальні дослідження:

- **алергологічні:**
 - позитивні результати шкірних тестів з алергенами (prick-тест);
 - підвищені титри алерген-специфічних IgE у сироватці крові (RAST, IFA);
- **інструментальні:**
 - передня риноскопія: значна кількість прозорого, водянистого, іноді пінистого секрету у носових ходах, значний набряк, блідо-сірий або ціанотичний колір слизової оболонки носових раковин з блискучою поверхнею і «мармуровим» малюнком, наявність характерної плямистості слизової оболонки (симптом Воячека);
 - рентгенографія і комп'ютерна томографія порожнини носа і приносних пазух: потовщення слизової оболонки верхньощелепних пазух, може бути пристінковий гайморит (показані для діагностики ускладнень АР — риносинуситу і полінозу носа);
 - дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрія) у дітей старше 4–5 років з проведенням бронходилатаційного тесту (для вчасної діагностики БА, особливо при середньотяжкому/тяжкому інтермітуючому АР і/або персистуючому АР);
 - цитологічне дослідження назальних мазків (риноцитограма) для виявлення еозинофільного типу запалення;
 - ринопневмометрія (за наявності ринопневмометра).

Критерії діагностики полінозу:

- **Клінічні критерії:**
 - пароксизмальне чхання;

- свербіння і гіперемія повік; іноді поширюється на вуха, глотку, гортань;
- відчуття «піску в очах», світлобоязнь; сльозотеча, іноді блефароспазм;
- водянисті виділення з очей (у разі приєднання інфекції — гнійні);
- «алергічний салют» і «алергічне сьйво»;
- сезонність загострення, що співпадає з календарем цвітіння причинно-значущих рослин;
- майже обов'язкове поєднання з алергічним кон'юнктивітом;
- погіршення самопочуття в суху і вітряну погоду, полегшення після дощу; одужання після елімінації алергену.

Риноскопичні критерії:

- слизова оболонка носа — блідо-сіра, набрякла;
- плями Воячека.

Цитологічні критерії: високий рівень еозинофілів у носовому вмісті.

Обов'язкові консультації фахівців — алерголога і ЛОР-спеціаліста у разі:

- неефективності пероральної/інтраназальної фармакотерапії;
- наявності середньотяжких і тяжких персистуючих симптомів;
- необхідності проведення шкірного алерготестування або визначення специфічних IgE-антитіл для ідентифікації причинно-значущих алергенів з метою проведення елімінаційних заходів і вирішення питання про алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ);
- наявності супутніх захворювань (АД, БА, хронічний/рецидивний риносинусит);
- наявності будь-яких тяжких алергічних реакцій, які викликають занепокоєння дитини та її батьків.

У наш час необхідним є активний пошук наявності у хворого з АР БА, для чого, за рекомендаціями ARIA (2008), має проводитися оцінка ризику її можливого розвитку (рис. 1).

Про необхідність активного виявлення БА у дітей з АР свідчать результати дослідження шведських вчених BAMSE (2012), про яке вже згадувалось на початку статті (рис. 2). На першому році життя ізольований АР зустрічався у 2%, ізольована БА — теж у 2%, їх поєднання відзначено в 1% випадків серед усіх народжених дітей, **тобто БА і АР маніфестують одночасно**, тоді як до 12 років коморбідність БА та АР відзначена

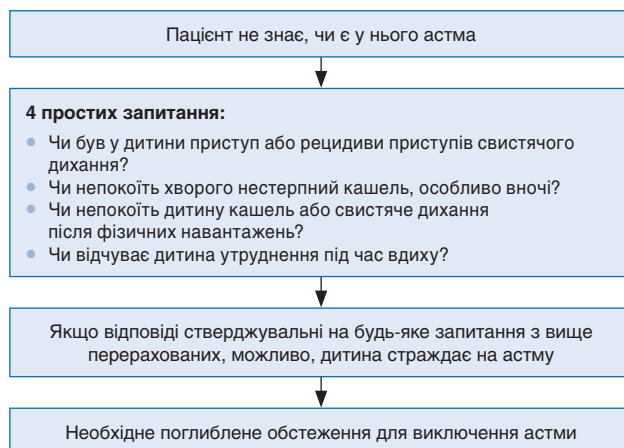


Рис. 1. Оцінка ризику розвитку БА у дитини з АР

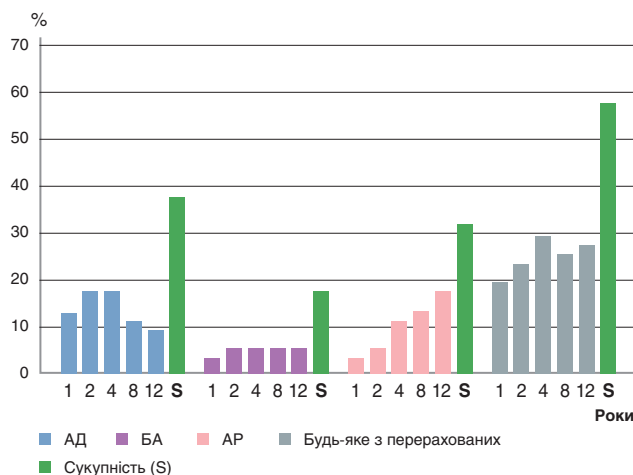


Рис. 2. Частота алергічних захворювань у дітей, народжених в 1994–1996 рр. і простежених до 12-річного віку, за даними дослідження BAMSE (B – children, A – allergy, M – environment, S – Stockholm, E – epidemiology), проведеному у Стокгольмі (Швеція, 2012)

у 3% популяції. Частота ізольованої БА сягала 2% випадків, а ізольованого АР – 14%. Частота БА у дітей віком від 1 до 12 років залишалась стабільною, а частота АР збільшилась більш ніж у 4 рази. Астма часто поєднувалась з АД і АР, тоді як АР та АД частіше були ізольованими. Так, коморбідність БА з АР та/або АД спостерігалась у 38% випадків у віці 1 року і зросла до 67% випадків до 12 років.

Результати дослідження, проведеного сумісно співробітниками кафедри педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика і лікарями консультативно-діагностичної поліклініки НДСЛ «ОХМАТДИТ», в якому вивчалась частота АР як ізольованого, так і у поєднанні з БА і АД у дітей віком до 6 років за даними звертання хворих до алерголога і ЛОР-спеціаліста, свідчать про аналогічні характеристики АР у пацієнтів перших 6 років життя (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, частота АР за один рік у дітей віком до 6 років становила 50,8%. З них поєднання АР з БОС відзначено у 27,4% дітей, поєднання АР та БА – у 23,9%, а разом всього коморбідність АР у дітей

Таблиця 2. Частота АР у дітей перших 6 років життя за даними звертання хворих у консультативно-діагностичну поліклініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» протягом 1 року

Показники	За даними алерголога	За даними ЛОР-спеціаліста
Всього проаналізовано історії хворих дітей	900 (50%)	650
За направленням до ЛОР-спеціаліста	–	115 (17%)
За направленням до алерголога, виявлений ЛОР	–	535 (83%)
Діти віком до 6 років, з них:	457 (50,8%)	286 (53%)
• поєднання АР+рецидивний БОС (потенційна БА)	125 (27,4%)	–
• поєднання АР+БА	109 (23,9%)	–
• поєднання АР+АД	87 (19%)	–
• поєднання АР+БА+АД	45 (10%)	–
• ізольований АР	91 (19,9%)	–

Примітка: БОС – бронхообструктивний синдром.

з рецидивним БОС чи вже діагностованою БА сягала 51,2%, поєднання АР з АД спостерігалось в 19% випадків, поєднання АР з БА і АД – у 10%, поєднання АР з потенційною і діагностованою БА та АД – у 80,3%, ізольований АР сягав майже 20%.

Отже, важливою рисою алергічних хвороб у дітей дошкільного віку є висока частота АР, як ізольованого, так і в поєднанні з БА, а також шкірною алергією, тобто характерний високий рівень їх коморбідності.

Диференційний діагноз

Диференційний діагноз АР є достатньо складним, перш за все це стосується визначення варіанту АР – інтермітуючого і персистуючого (табл. 3).

Дуже важко розрізнити АР та *інфекційний риніт*, особливо у дітей дошкільного віку (табл. 4).

Гострий інфекційний риніт при ГРВІ проявляється також закладеністю носа, ринореєю, чханням, симптоми переважають на 2–3-й день і згасають до 5-го дня захворювання. Симптоми, що зберігаються понад 2 тиж, можуть свідчити про АР.

Симптоми риніту виявляють і при інших захворюваннях, які імітують АР:

- NARES (неєозинофільний риніт з еозинофілією);
- непереносимість аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів;
- ендокринні, постінфекційні риніти;
- вазомоторний риніт;
- медикаментозний риніт;
- викривлення носової перегородки;
- ідіопатичний риніт;
- назальний поліпоз;
- хронічний синусит;
- гранулематоз Вегенера;
- муковісцидоз;
- доброякісні і злоякісні пухлини носа;
- стороннє тіло носа.

АР потребує диференціації з хронічним інфекційним ринітом, при якому теж є утруднення носового дихання, проте спостерігаються слизовато-гнійні, із зеленуватим відтінком, виділення з носа. Хронічна «блокада» дихання однієї половини носа може бути наслідком наявності стороннього тіла, пухлин. Риноскопія в таких випадках визначає дійсну природу патології. Схожу на АР клінічну симптоматику має вазомоторний риніт, що порівняно рідко виявляється

Таблиця 3. Диференційна діагностика ІАР і ПАР

Ознаки	ІАР	ПАР
Закладеність носа	Непостійна	Завжди, переважаюча ознака
Виділення з носа	Водянисті, часто	Слизуваті, густі
Чхання	Завжди	Непостійно
Розлади нюху (дизосмія)	Непостійно	Часто
Кон'юнктивальні симптоми	Часто	Нечасто
БА	Непостійно	Часто
Хронічний синусит	Іноді	Часто

у дітей, при якому мають місце нормальний рівень загального IgE у сироватці крові і негативні результати шкірного алерготестування. У деяких хворих виникає необхідність диференціювати АР з поліпозним риносинуситом у зв'язку зі скаргами пацієнтів на наявність вираженого утруднення носового дихання. Поліпи носа частіше зустрічаються у дітей старшого віку. *Існують 3 алергічних форми поліпозного риносинуситу* (атопічна, інфекційно-алергічна, змішана) і неалергічна. Відрізнити АР від поліпозного риносинуситу допомагають дані анамнезу, алергологічного обстеження і виявлення характерних для вказаних захворювань змін під час ендоскопії носа.

Вазомоторний риніт (ідіопатичний) – одна з найбільш поширених форм неалергічних ринітів. Характерна постійна закладеність носа, яка посилюється при перепадах температури, вологості повітря і при вдиханні різких запахів. Існує гіперсекреторний варіант з персистуючою ринореєю, при якому виникає незначне свербіння у носі, чихання, головний біль, аносмія (втрата нюху), синусити. Спадковість по алергічній патології не обтяжена, результати алерготестування негативні. При

риноскопії на відміну від АР, для якого характерні ціаноз, блідість, набряк слизової оболонки, виявляють гіперемію і в'язкий секрет. Диференційні критерії АР та вазомоторного риніту наведено у табл. 5.

Медикаментозний риніт є наслідком тривалого і частого застосування судиннозвужувальних препаратів, а також вдихання кокаїну. Відмічають постійну назальну обструкцію, а при риноскопії слизова оболонка має яскраво червоний колір. Характерна позитивна відповідь на лікування ендоназальними ГКС, які необхідні для успішної відміни препаратів, що спричинили дане захворювання.

Неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (NARES) характеризують виразна носова еозинофілія, негативний алергологічний анамнез і негативні результати шкірних проб. Відзначають постійні симптоми, слабо виражені чихання і свербіння, схильність до утворення носових поліпів, відсутність ефекту від лікування H_1 -антигістамінами і хороший ефект лікування ендоназальними ГКС.

Однобічний риніт передбачає назальну обструкцію в результаті наявності стороннього тіла носа, пухлини,

Таблиця 4. Диференційна діагностика алергічного та інфекційного ринітів

Ознаки	АР	Інфекційний риніт
Симптоми	Ринорея, закладеність носа, чихання, свербіння носа та очей, слюзотеча	Такі самі, як і при АР, можуть бути гіпертермія, міалгія, слабкість
Час появи	Симптоми майже відразу після контакту з алергеном	Пік симптомів – через декілька днів після початку хвороби
Тривалість	Доти, поки є контакт з алергеном і не завершиться спричинена ним реакція	Від декількох днів до 1–2 тиж
Сезонність	Є, якщо риніт зумовлений сезонними алергенами	Навесні (риновірус), взимку (грип, RSV), восени (риновірус)
Наявність інших алергічних хвороб	Часто	Може бути
Підвищення температури тіла	Не характерне	Часто
Переохолодження, епідемічний підйом ГРЗ	Немає	Є

Таблиця 5. Диференційна діагностика алергічного і вазомоторного ринітів

Клінічні критерії	АР	Вазомоторний риніт
Особливості анамнезу	Виникає у ранньому дитинстві	Виникає у старшому віці
Контакт з причинно-значущим алергеном	Пилко рослин, домашній пил тощо	Зв'язку з алергеном не виявляють
Сезонність захворювання	Можлива	Не характерна
Ефект елімінації	Наявний	Відсутній
Інші алергічні захворювання	Часто наявні	Відсутні
Спадкова схильність	Часто наявна	Відсутня
Інші критерії	Анатомічні дефекти виявляють зрідка; поєднання з кон'юнктивітом, БА, АД, алергічною кропив'ялкою	Розвитку вазомоторного риніту часто передують тривале застосування судиннозвужувальних крапель, викривлення або дефект носової перегородки
Риноскопія	Слизова оболонка блідо-рожева (поза загостренням), ціанотична, набрякла (під час загострення)	Слизова оболонка ціанотична, «мрамурова», плями Воячека, гіпертрофована
Шкірні тести	Позитивні з причинно-значущими алергенами	Негативні
Вміст еозинофілів у сироватці крові	Часто підвищений	Зазвичай нормальний
Концентрація загального IgE крові	Підвищена	У межах норми
Ефект використання H_1 -антигістамінів / ендоназальних ГКС	Виразно позитивний	Відсутній або менш виражений (ГКС можуть бути ефективними)

поліпів носа, які можливі при хронічному бактеріальному синуситі, алергічному грибковому синуситі, аспіриновій астмі, неалергічному риніті з еозинофіліїним синдромом, муковісцидозі і синдромі нерухомості вічок епітелію.

Однобічний риніт або поліпи носа для неускладненого АР не характерні.

Назальні симптоми спостерігають і при деяких системних захворюваннях, зокрема гранулематозі Вегенера, який проявляється постійною ринореєю, гнійними/геморагічними виділеннями, виразками у порожнині рота і/або носа, поліартралгією, міалгією, болем в ділянці додаткових пазух носа.

Для орієнтовної диференціації АР з ринітами неалергічного походження корисними є рекомендації ARIA (2008; табл. 6).

Лікування АР

Сучасна терапія АР є патогенетичною і спрямованою на усунення алергічного запалення у слизовій оболонці носа і запобігання його виникнення. Згідно з угодою EAACI/ARIA по стратегії лікування АР, лікувальний комплекс охоплює навчання пацієнта та його батьків, елімінацію алергенів, фармакотерапію, АСІТ (табл. 7).

Навчання пацієнта та його батьків:

- надання детальної інформації про елімінаційні заходи (усунення контактів з хатнім пилом, харчовими, епідермальними і медикаментозними алергенами), рекомендацій щодо дотримання гіпоалергенної, а за потреби — елімінаційної дієти (при харчовій алергії);
- ознайомлення із сучасними методами лікування і можливими побічними реакціями на них;
- ознайомлення з різними заходами запобігання загострень АР (передсезонна профілактика перед передбачуваним контактом з алергеном);
- проведення занять в алергошколах, надання методичних матеріалів і посібників.

Елімінаційні заходи щодо:

- пилових алергенів: у сезон цвітіння рекомендується тримати закритими вікна і двері у приміщеннях та в автомобілі, використовувати системи кондиціонування повітря, обмежити час перебування на вулиці. Після прогулянки бажано прийняти душ або ванну для усунення пилку з тіла і запобігання забруднення білизни;

- спор цвілевих грибів: доцільне часте прибирання приміщень з наявністю цвілі, ретельно чистити зволожувачі повітря, витяжки для усунення пари, застосовувати фунгіциди, підтримувати відносну вологість повітря у приміщенні менше 40%;
- усунення кліщів домашнього пилу, тарганів, молі та інших комах:
 - килимові покриття замінити на дерев'яні або шкіряні меблі (легко миються);
 - прати постільну білизну у гарячій воді (не <60 °C) 1 раз на тиждень;
 - використовувати спеціальні протикліщові постільні речі, чохла на матраци, що не пропускають алерген, але це не призводить до значного зниження ознак АР;
 - застосовувати очищувальні системи з НЕРА-фільтром і пілозбірником з товстими стінками (очищувачі повітря не ефективні щодо елімінації алергенів кліщів);
 - для знищення кліщів використовують хімічні речовини — акарициди (для килимових покриттів — розчин бензилбензоату, для м'яких меблів — 3% розчин танінової кислоти; акарициди ефективні при регулярному застосуванні);
 - для ліквідації тарганів рекомендують обробку інсектицидами спеціально підготовленим персоналом;
- елімінації алергенів тварин:
 - відмова від утримання домашніх тварин;
 - виключення перебування тварини в спальні дитини (у разі неможливості відмови від їх утримання);
 - щотижневе купання тварини (сприяє зменшенню вмісту алергенів, але користь від цього сумнівна);
 - застосування НЕРА-фільтрів (зменшує вміст алергенів у приміщенні, але менш ефективне, ніж відмова від утримання тварини).

Клінічне поліпшення слід очікувати через декілька тижнів і навіть місяців після елімінації алергенів. Харчові алергени можуть спричинити ринорею у дітей раннього віку. У випадку неефективності елімінаційних заходів показана фармакотерапія.

Фармакотерапія спрямована на купування гострих проявів АР і запобігання розвитку його загострення. З цією метою використовуються наступні медикаментозні засоби:

- протизапальні препарати;
- H₁-АГП;

Таблиця 6. Диференційна діагностика АР і ринітів неалергічного походження (ARIA, 2008)

Симптоми, які вказують на АР	Симптоми, які, як правило, не пов'язані з АР
Наявність 2 і більше симптомів протягом понад 1 год впродовж більшості днів: • водяниста ринорея з передніх відділів носа • чихання, особливо пароксизмальне • закладеність носа • свербіння у носі • ±кон'юнктивіт	• Тільки однобічні носові симптоми • Закладеність носа за відсутності інших ознак • Слизувато-гнійна ринорея • Ринорея із задніх відділів носа: • з в'язким слизов; • і/або відсутність ринореї з передніх відділів носа • Біль • Рецидивні носові кровотечі • Аносмія (втрата нюху)

Таблиця 7. Рекомендації EAACI/ARIA з лікування АР

Варіанти перебігу АР			
Легкий інтермітуючий	Інтермітуючий помірний/тяжкий	Легкий персистуючий	Персистуючий помірний/тяжкий
	Ендоназальні ГКС		
	Кромони		
	Антагоністи лейкотрієнів		
	Неседативні H ₁ -антигістамінні препарати (АГП) II покоління та їх активні метаболіти		
	Ендоназальні (<10 днів) або пероральні деконгестанти		
	АСІТ		

- препарати вазоконстрикторної дії — α -адреноміметики (деконгестанти);
- комбіновані засоби (деконгестанти у комбінації з H_1 -АГП);
- інтраназальні антихолінергічні препарати;
- зволожувальні засоби (елімінаційна терапія АР).

Найважливішим завданням медикаментозного лікування АР є 24-годинний контроль симптомів хвороби при одноразовому добовому прийомі препарату.

Протизапальні засоби: До них належать глюкокортикостероїди (ГКС), перш за все інтраназальні, препарати кромогліцивеної кислоти (кромони), пероральні антилейкотрієнові засоби, системні та інтраназальні H_1 -АГП II покоління та їх активні метаболіти.

Інтраназальні ГКС, яким притаманна значна протизапальна активність, ефективні щодо усіх носових симптомів, у тому числі і закладеності носа, тому вони є першою лінією фармакотерапії при середньотяжких і тяжких варіантах АР. Вони є ефективнішими порівняно з інтраназальними кромонами і системними H_1 -антигістамінами. Початок клінічної дії інтраназальних ГКС настає на 2–3-тю добу терапії з максимальним ефектом на 2–3-му тижні і зберігається впродовж усього періоду лікування. Для досягнення контролю АР рекомендують їх регулярне і тривале застосування, яке проводиться до повного усунення симптомів АР і відновлення носової прохідності. Їх переносимість у більшості випадків хороша, проте у 5–10% хворих з'являються сухість, кірки в носі, дрібні крововиливи у слизову оболонку носа, що не потребує відміни препарату. Сучасні інтраназальні ГКС (мометазон, флутиказон) є найбільш безпечними при тривалому застосуванні у дітей, а тому показані при недостатній ефективності терапії іншими препаратами. Доведено, що мометазон не призводить до виникнення системних побічних реакцій навіть при тривалому (1 рік) використанні.

Беклометазон і будесонід можуть впливати на зріст дитини та, особливо нижніх кінцівок, тому їх використання у педіатричній практиці є небажаним.

Мометазону фураат застосовують у дітей з 2-річного віку, призначають по 1 інсуфляції (впорскуванню, 50 мкг) у кожную половину носа 1 раз на добу вранці.

Флутиказону пропіонат і фураат дозволені до застосування у дітей з 4 років, їх добова доза — 1 інсуфляція (50 мкг) у кожную половину носа. Беклометазон використовують з 6 років по 1–2 інгаляції (50–100 мкг) 2–4 рази на добу залежно від віку.

Будесонід застосовують з 6 років, призначаючи по 1 дозі (50 мкг) у кожную половину носа 1 раз на добу з максимальною добовою дозою 200 мкг.

Із зазначених інтраназальних ГКС найбільш оптимальний профіль ефект/безпека має мометазону фураат. Перед введенням інтраназальних ГКС доцільним є очищення носа від слизу і використання зволожувальних засобів. На початку лікування інтраназальними ГКС за наявності вираженої назальної обструкції до введення спрею слід здійснювати впорскування або крапельне введення у носові ходи деконгестантів.

Системні ГКС (перорально або парентерально) зменшують вираженість симптомів АР, але, враховуючи можливість розвитку системних побічних явищ, їх застосування при АР у дітей обмежене.

Інтраназальні кромони (кромоглікат натрію) менш ефективні порівняно з інтраназальними ГКС у лікуванні АР. Кромоглікат натрію застосовують у дітей з АР легкого перебігу у вигляді назального спрею по 1–2 інсуфляції у кожную половину носа 4 рази на добу. Він призначається частіше у дітей віком до 3 років, рідше — у хворих старше 3 років. Можливе профілактичне застосування препарату перед контактом з причинним алергеном. Побічні ефекти кромоглікату мінімальні.

Антилейкотрієнові засоби (монтелукаст натрію для перорального застосування) є перспективними у дітей з поєднанням АР і легкої/середньотяжкої БА різного походження, особливо у хворих дошкільного віку. Антилейкотрієни ефективні при аспіриніндукованих АР та БА, їх застосування у цих випадках сприяє поліпшенню нюху, прохідності носа і легшому перебігу астми. Ефективність монтелукасту при АР підвищується у разі поєднання його з H_1 -АГП. За необхідності проведення хворим АСІТ або алерготестування відміна монтелукасту не потрібна, що вигідно відрізняє його від пероральних H_1 -АГП. В Україні монтелукаст дозволений до застосування у дітей старше 2 років, у США — старше 1 року, а у країнах Європи — з 6-місячного віку. Препарат призначається 1 раз на добу, у дітей віком до 6 років — по 4 мг, до 15 років — по 5 мг, старше 15 років — по 10 мг. Монтелукаст має високий профіль безпеки, який дорівнює плацебо, що дає змогу застосовувати препарат тривалими курсами (1 рік і більше).

Оскільки гістамін відіграє основну роль у патогенезі АР, **H_1 -блокатори гістаміну** є наріжним каменем фармакотерапії хвороби. Неседативні системні H_1 -АГП II покоління рекомендовані усім пацієнтам, незалежно від характеру (ІАР або ПАР) і тяжкості перебігу АР (легкий або помірний/тяжкий). Системні H_1 -АГП здатні запобігати появі і зменшувати вираженість свербіння, чихання, ринореї, але менш ефективні щодо закладеності носа.

H_1 -АГП I генерації (хлоропірамін, мебгідролін, клемастин) у лікуванні АР використовують зрідка внаслідок вираженого седативного та антихолінергічного ефектів. Вони порушують когнітивні (пізнавальні) функції — концентрацію уваги, пам'ять, працездатність. До них через 10–14 днів лікування виникає тахіфілаксія (звикання). H_1 -АГП II покоління (лоратадин, дезлоратадин) у терапевтичних дозах не виявляють седативної дії. Цетиризин і левоцетиризин проходять через гематоенцефалічний бар'єр, але менше ніж H_1 -АГП I покоління, а тому седативний ефект спостерігається у 5–6% хворих. Тахіфілаксія при прийомі H_1 -АГП II покоління не розвивається.

Системні H_1 -АГП менш ефективні, ніж інтраназальні ГКС, щодо зменшення вираженості симптомів АР, але їх ефективність дорівнює або перевищує таку кромонів. При легкому АР можлива монотерапія препаратами АГП II покоління. У випадку середньотяжкого і тяжкого АР доцільне їх використання у поєднанні з інтраназальними ГКС.

Лоратадин застосовують у дітей старше 2 років: при масі тіла менше 30 кг — 5 мг 1 раз на добу, при масі тіла більше 30 кг — 10 мг 1 раз на добу.

Дезлоратадин використовують перорально у дітей віком 1–5 років у дозі 1,25 мг (2,5 мл), 6–11 років — 2,5 мг

(5 мл) 1 раз на добу у формі сиропу, а в дітей старше 12 років — по 5 мг у таблетці або 10 мл сиропу 1 раз на добу.

Цетиризин дітям віком 1–6 років призначають по 2,5 мг 2 рази на добу або по 5 мг 1 раз на добу у формі крапель, дітям старше 6 років — по 10 мг одноразово або по 5 мг двічі на добу.

Фексофенадин застосовують у дітей віком 6–12 років по 30 мг 1 раз на добу, старше 12 років — 120–180 мг 1 раз на добу.

Інтраназальний H_1 -АГП (азеластину гідрохлорид) ефективний у лікуванні ІАР і ПАР. Побічними реакціями його застосування є печіння в носі, гіркий і металевий присмак у роті. Назальний спрей азеластину призначають дітям старше 5 років по 1 інсуфляції двічі на добу.

Особливості фармакотерапії різними препаратами наведені у табл. 8.

До препаратів, які полегшують симптоми АР, належать симпатоміметики (судиннозвужувальні засоби — деконгестанти) і зволожувальні розчини.

Інтраназальні деконгестанти (нафазолін, оксиметазолін, ксилометазолін) для лікування АР у дітей, особливо до 3 років, не застосовують більше 3–7 днів у зв'язку з малою різницею між терапевтичною і токсичною дозами, можливою дією на ЦНС і ризиком розвитку системних побічних ефектів.

Неприпустимим є часта і тривала терапія деконгестантами внаслідок виникнення тахіфілаксії, синдрому «рикошету» (набряк слизової оболонки і збільшення виділень з носа), розвитку медикаментозного риніту та атрофії слизової оболонки носа.

Можливе застосування вазоконстрикторних засобів при вираженій закладеності носа перед призначенням інтраназальних ГКС впродовж не більше 1 тиж.

Зволожувальні (елімінаційні) засоби включають сольові розчини на основі фізіологічного розчину або морської солі, які зменшують кількість алергенів і токсинів на поверхні слизової оболонки носа, тим самим сприяють зменшенню чихання, свербіння

у носі, припиненню ринореї і поліпшенню назальної прохідності, хоча повне відновлення її відбувається не завжди.

Зменшенню симптомів АР може сприяти **застосування іпратропіуму броміду**, який випускається у деяких країнах у вигляді назального спрею. При ендоназальному використанні він значно зменшує виділення водянистого секрету, але не впливає на вираженість чихання і закладеності носа.

Головним патогенетичним методом лікування, який в наш час є єдиним заходом, що здатний змінити природний перебіг АР, є **АСІТ**, яка рекомендована дітям з 5 років (можливе призначення з 3 років). Цей метод лікування передбачає введення зростаючих доз причинного алергену і рекомендований дітям з доведеним IgE-опосередкованим механізмом АР при гіперчутливості до алергенів пилку рослин і кліщів домашнього пилу, а також (з меншим ефектом) при сенсibiliзації до алергенів тварин і плісняви. Проводиться лише лікарем-алергологом в умовах поліклініки (алергологічного кабінету) або алергологічного відділення (початковий етап, прискорений метод парентеральної АСІТ).

АСІТ найбільш ефективна на ранніх стадіях хвороби і при терміні проведення 3–5 років, що сприяє тривалій ремісії АР і зниженню ризику формування БА: у 62% дітей нормалізується чутливість бронхів. З успіхом застосовується сублінгвальна АСІТ алергенами пилку рослин і кліща *D. pteronyssinus*. Парентеральна АСІТ зрідка ускладнюється виникненням системних алергічних реакцій, які ліквідуються протиалергічною терапією. Сублінгвальна АСІТ інколи спричинює періоральне свербіння і порушення випорожнення. На перебіг АР сприятливо впливає ендоназальна АСІТ алергенами пилку і *D. pteronyssinus*.

Показаннями до хірургічного лікування АР є:

- незворотні форми гіпертрофії носових раковин, що виникли на тлі АР;
- справжня гіперплазія аденоїдної вегетації, яка суттєво порушує носове дихання і/або супроводжується порушенням слуху;
- аномалії внутрішньоносової анатомії;

Таблиця 8. Ефективність дії різних медикаментів на симптоми АР

Препарати	Симптоми					Час дії	
	Чихання	Ринорея	Закладеність носа	Свербіння у носі	Очні симптоми	Початок	Тривалість
H_1 -АГП: • всередину • інтраназально • очні краплі	++ ++ 0	++ ++ 0	+ + 0	+++ ++ 0	++ 0 +++	1 год 15 хв	12–24 год 6–12 год
ГКС: • інтраназально	+++	+++	+++	++	++	12 год	12–48 год
Кромони: • інтраназально • очні краплі	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	0 +	Змінне	2–6 год
Деконгестанти: • всередину • інтраназально	0 0	0 0	++++ +	0 0	0 0	5–15 хв	3–6 год
Іпратропіуму бромід: • інтраназально	0	++	0	0	0	15–30 хв	4–12 год
Антагоністи лейкотрієнів: • всередину	0	+	++	0	++	2 год	24 год

- патологія додаткових пазух носа, яка не може бути усунена іншим шляхом.

Лікування АР і БА: одночасна терапія потребує дотримання протоколів лікування цих захворювань. H_1 -АГП не протипоказані при лікуванні астми. Ендоназальні ГКС ефективні у зменшенні загострень БА і частоти госпіталізації. Ефективність монотерапії доведена у дітей віком старше 6 років при лікуванні АР і БА. АСИТ рекомендована при лікуванні АР і БА. Анти-IgE-терапія (омалізумаб) призначається дітям з 6 років у якості додаткової контролюючої терапії тяжкої астми, яка поєднується з АР і неадекватно контролюється, незважаючи на лікування відповідно до V кроку терапії.

Профілактика АР

Первинну профілактику АР проводять перш за все у дітей групи ризику з обтяженою спадковістю по atopічній патології. До заходів первинної профілактики належать:

- дотримання дієти вагітною жінкою: при алергічних реакціях з раціону дитини виключають високоалергенні продукти;
- усунення професійних шкідливих факторів з першого місяця вагітності;
- використання медикаментів лише за суворими показаннями;
- припинення активного і пасивного тютюнопаління як фактора, який сприяє ранній сенсibiliзації дитини;
- природне вигодовування — найважливіший напрям у профілактиці реалізації atopічної схильності, який необхідно зберегти як мінімум до 4–6 міс життя. Доцільно виключення з раціону дитини цільного коров'ячого молока. Не рекомендується введення підгодовування до 4 міс життя;
- елімінаційні процедури.

Вторинна профілактика спрямована на запобігання маніфестації АР у сенсibiliзованих дітей. Заходи вторинної профілактики АР включають:

- контроль стану довкілля;
- превентивне лікування H_1 -АГП;
- АСИТ;
- профілактику респіраторних вірусних інфекцій як тригерів алергії;
- освітні програми для батьків і дітей.

Головною метою **третинної профілактики** є запобігання тяжкому перебігу АР і розвитку БА. Зменшення частоти та тривалості загострень АР досягається за допомогою найбільш ефективних і безпечних ліків, а також елімінації алергенів. Рекомендується превентивне лікування інтраназальними ГКС за 1 міс до передбачуваного сезону цвітіння.

Доцільно виключити з харчування дитини продукти, що раніше були причиною загострення АР і супутніх алергічних захворювань, відмовитися від призначення непереносимих ліків і препаратів, що мають високу сенсibiliзуючу активність (пеніциліну, сульфаніламідів). Проводити елімінаційні заходи щодо зниження вмісту алергенів у житлових приміщеннях, припинення пасивного паління, обмеження контакту з хімічними сполуками. Зниження вмісту алергенів у довіді може зменшити тяжкість хвороби і кількість медикаментів, що використовує хворий. У разі недостатньої ефективності

цих заходів здійснюється адекватна фармакотерапія. Ведення дитини з АР передбачає спостереження педіатром під час загострення за клінічними показаннями, переважно 1 раз на 5–7 днів, а поза загостренням — 1 раз на 6 міс. Диспансерний нагляд здійснює дитячий алерголог з оглядом хворих поза загостренням АР 1 раз на 3–6 міс.

Прогноз

АР є хронічним захворюванням, а тому може супроводжувати хворого впродовж усього життя. Протекання діагностика ІАР та полінозу і вчасне проведення повного комплексу адекватних лікувально-профілактичних заходів (особливо 3–5-річної високоефективної АСИТ індивідуально-значущими алергенами) може забезпечувати довготривалу ремісію. Прогноз персистуючого АР, на жаль, менш сприятливий у зв'язку з високим ризиком розвитку астми та інших захворювань. Наслідками недіагностованого або діагностованого, але нелікованого АР у дітей є:

- хронічний риносинусит (у тому числі поліпоз носа), частота якого при АР сягає 75%;
- рецидивний отит та ексудативний отит (у тому числі з тривалим зниженням слуху), що спостерігається у 30% дітей; серед прооперованих з приводу ексудативного отиту АР має місце у 50% хворих;
- аномалії прикусу зубів, які зустрічаються у 4 рази частіше у дітей з порушеним носовим диханням;
- патологія гортані (в тому числі і рецидивні епізоди крупу) має місце у 10% дітей з АР;
- порушення когнітивних функцій (пам'ять, концентрація уваги, здатність до навчання, порушення сну, збудливість, агресивність);
- найтяжчий наслідок АР — розвиток БА.

Висновки

1. АР є поширеним захворюванням у дітей, який часто розглядають як банальний нежить при легких формах ГРВІ, у зв'язку з чим він невчасно діагностується і пізно лікується.

2. АР супроводжується розвитком серйозних супутніх захворювань (БА) та ускладнень (риносинусит, ексудативний отит, зниження нюху, слуху). Погіршення слуху негативно впливає на пізнавальну функцію і може бути причиною необґрунтованого оперативного втручання ЛОР-спеціалістів.

3. АР є фактором високого ризику розвитку БА, тому усіх дітей з АР слід обстежувати на наявність астми, перш за все потрібно досліджувати функцію зовнішнього дихання для активного виявлення прихованого бронхоспазму у дітей старше 4–5 років. Вчасна адекватна терапія АР одночасно є первинною і вторинною профілактикою розвитку БА.

4. Симптоми АР обумовлені не лише ефектами гістаміну, а й інших прозапальних медіаторів, а також клітин, які беруть участь у алергічному запаленні (еозинофілів, опасистих клітин, базофілів тощо), що потребує тривалого використання препаратів, що мають максимально широкий спектр дії на всі патогенетичні ланки алергічного запалення.

Список літератури — у редакції

Л.Д. Тодоріко, д.м.н., професор,
зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці



Д.м.н., професор
Л.Д. Тодоріко

Особливості тиреоїдної та глюкокортикоїдної активності при неспецифічних захворюваннях органів дихання та туберкульозі легень у пацієнтів старшого віку

Негативна динаміка демографічних показників, що є характерною і для України (п'яту частину всього населення складають люди пенсійного віку), супроводжується зростанням питомої ваги захворювань органів дихання у загальній структурі хвороб [2]. Серед пенсіонерів Західного регіону (до якого належить Чернівецька область) вона становить 13,3%. Нині все актуальнішим стає питання високого рівня поширеності хронічних неспецифічних захворювань легень (ХНЗЛ) серед осіб старшого віку, діагностика та лікування яких у таких пацієнтів спричинює значні труднощі внаслідок нетиповості перебігу основного захворювання [12], а однією з найскладніших проблем є поліморбідність, у тому числі і поєднання з туберкульозом (ТБ) легень [8].

Зростання частоти розвитку швидко прогресуючих форм медикаментозно-стійкого ТБ з тяжким клінічним перебігом, значною поширеністю патологічного процесу, деструкціями і бактеріовиділенням, що підтримує епідемічний процес у цілому, є проблемним питанням сучасної фтизіатрії. Кожного року

в Україні від ТБ помирає близько 870 наших співвітчизників [5]. Прогресуюче збільшення кількості випадків зараження антибіотико-рефрактерними штамми мікобактерій, стійких до двох, трьох і більше протитуберкульозних препаратів, є негативною тенденцією останніх років [2]. Враховуючи вищенаведені дані, очікування швидкої ліквідації епідемії ТБ є сумнівним.

Аналіз літературних джерел свідчить, що з віком зростає не тільки частота ХНЗЛ та супутніх захворювань [8], а й кількість можливих факторів ризику, вплив яких на розвиток та прогресування бронхообструктивного синдрому (БОС) і хронічної запальної реакції з погіршенням респіраторної функції є ще не до кінця вивченим, і, зокрема, це різні варіанти гормонального дисбалансу [14].

Численні дослідження засвідчують, що тривала гіпоксія при запальних захворюваннях бронхолегеневої системи призводить до активації анаеробного гліколізу, перерозподілу кровообігу з переважним кровопостачанням життєво важливих органів (головний мозок, серце,

надниркові залози) та, відповідно, зниженням оксигенації інших органів та систем, у тому числі й щитоподібної залози (ЩЗ), спостерігається підсилення тканинного метаболічного ацидозу, що сприяє формуванню тиреоїдної гіпофункції [15].

Отримано нові дані, що недостатня функція ЩЗ та надниркових залоз може бути предиктором тяжкого перебігу ТБ легень [13]. Хоча висловлюється й така думка, що провідна роль у порушенні функціонального стану гіпофіза й надниркових залоз належить хронічній гіпоксії внаслідок поширеного ТБ легень [27]. Гіпоксія тяжкого ступеня може супроводжуватися функціональною недостатністю ЩЗ і спричинювати зрив механізмів компенсації з виснаженням симпат-адреналової системи (САС) як негайного механізму стресорної адаптації [17].

Дослідження механізму виникнення тиреопатій та наслідків впливу порушення функціональної активності ЩЗ і гіпофізу на перебіг захворювань органів дихання специфічного й неспецифічного генезу викликає значний інтерес, адже такий аналіз може об'єктивізувати значення тиреоїдної дисфункції як фактора прогресування запальних захворювань дихальної системи та формування ускладнень, оскільки більшість метаболічних процесів у організмі людини перебувають під контролем регуляторної системи, яку утворюють тиреоїдні та глюкокортикоїдні гормони (ГК), а адекватний рівень синтезу, секретії та рецепції йодотиронінів (ЙТ) є необхідною умовою для підтримання гомеостазу і нормального перебігу фізіологічних процесів у організмі [20].

Виходячи з вищевказаних позицій, *метою нашого огляду* стало визначення особливостей функціонування ЩЗ та ГК-функції надниркових залоз при захворюваннях органів дихання специфічного й неспецифічного генезу з формулюванням концепції визначальних чинників прогресування та формування системних проявів обтяжливого впливу гормонально-метаболічно-цитокінової дисфункції при хронічному запаленні.

Аналіз доступних нам джерел літератури та результати власних досліджень щодо тиреоїдного гомеостазу при хронічних захворюваннях органів дихання неспецифічного генезу вказує на те, що загострення і тривалий перебіг захворювання є чинником, який спричинює структурну й функціональну нестабільність ЩЗ і гіпофіза, зумовлює формування тиреоїдного та ГК-дисбалансу.

Центральним механізмом регуляції біологічної дії тиреоїдних гормонів на клітини організму, скринінговим тестом для оцінки функції ЩЗ є синтез і секретія гіпофізом тиреотропного гормону (ТТГ) [7]. За результатами цілої низки досліджень встановлено пригнічення тиреотропної функції гіпофіза в пацієнтів із хронічними захворюваннями бронхолегеневої тканини, що супроводжується не тільки зниженням умісту ТТГ у плазмі крові (у 91,9% пацієнтів), а й його структурно-морфологічними змінами [12].

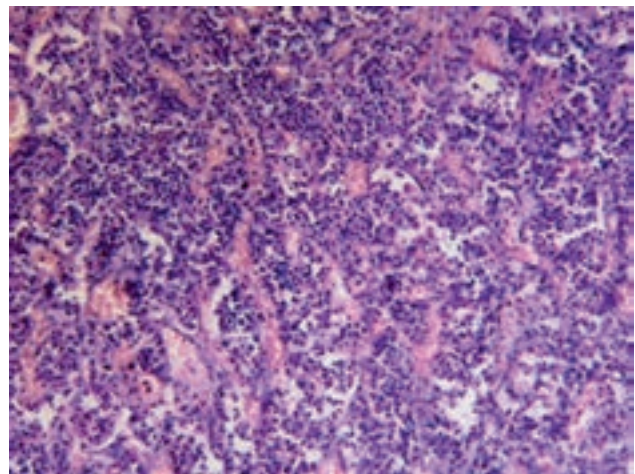
За результатами проведеного нами ретроспективного патоморфологічного дослідження тканини гіпофіза у померлих від ХНЗЛ пацієнтів старшого віку, спостерігається вірогідне збільшення кількості базофільних ендокриноцитів за рахунок тиреотропних та кортикотропних типів, що є адаптаційною реакцією напруження регуляторної функції ендокринних залоз при

ХНЗЛ в умовах системної дії хронічного запалення на тлі вентиляційно-перфузійної, циркуляторної та тканинної гіпоксії, що супроводжується у частині випадків (8,1%) компенсаторним збільшенням рівня ТТГ. Збільшення кількості хромофобних клітин гіпофіза зумовлено зменшенням числа ацидофільних тропоцитів внаслідок швидкого «аварійного» викиду тропних гормонів при загостренні ХНЗЛ, одночасно вони є джерелом диференціації хромофільних ендокриноцитів (див. рисунок) [9].

Установлено, що на тлі гіпотиреотропоніємії при ХНЗЛ у хворих старших вікових груп має місце гіпотироксинемія (у 75,3% випадків) і зменшення вмісту вільного тироксину (FT_4) не лише нижче середнього значення (CS) та у практично здорових осіб, а й відносно нижньої межі фізіологічних коливань (у 42,7%), що можна розглядати як результат посилення периферійного дейодування FT_4 у вільний трийодтиронін (FT_3) – біологічно активніший гормон, який опосередковує метаболічні ефекти вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ) на периферії в умовах системного запалення при ХНЗЛ, що свідчить про посилену дисфункційну регуляцію та обмін адаптативних гормонів, які впливають на бронхолегеневу паренхіму.

Зменшення концентрації ЙТ у старшому віці при тяжкому перебігу ХНЗЛ може бути зумовлено і зниженням синтезу тиронінзв'язувального білка печінкою, у тому числі внаслідок зменшення стимулювальної дії кортизолу. Оскільки зв'язані і вільні форми гормонів перебувають у динамічній рівновазі [7], а здатність проникати у клітини мають лише вільні форми, це означає, що будь-яке зниження концентрації вільного гормону у крові автоматично зменшує зв'язування, і навпаки. Отже, зрозуміло, що не тільки сама ЩЗ, але й білки плазми служать джерелом доступних для клітини вільних ЙТ, тобто відіграють достатньо важливу роль у визначенні «тиреоїдного статусу» організму.

Слід зазначити, що прискорений розпад гормонів ЩЗ за рахунок підвищення їх метаболізму в тканинах при ХНЗЛ супроводжується зниженням з віком тироксинзв'язувальних властивостей сироватки крові [10]. У свою чергу, в осіб старшого віку зменшення концентрації йоду в плазмі крові при підсиленому поглинанні його залозою або виділенні з сечею призводить



Аденогіпофіз при ХНЗЛ в осіб старшого віку.

Гістологічний мікропрепарат. Помірна декомплексация, нерівномірне кровонаповнення синусоїдних капілярів, еритростази. Співвідношення базофільних, еозинофільних та хромофобних аденоотропоцитів – 1:4:4. Гематоксилін-еозин. Об. x20; ок. x10

до відносної субклінічної довготривалої тиреоїдної недостатності [11]. Це узгоджується з даними літератури про підвищення кругообігу ТГ в умовах стресу [27]. Слід мати на увазі, що вся кількість в T_4 секретується ЩЗ, тоді як лише 1/3 визначеного в сироватці T_3 безпосередньо походить з ЩЗ, решта 2/3 — з дейодованого у периферійних тканинах в T_4 [18].

Оптимізація тиреоїдного балансу при змінах фізіологічного стану організму внаслідок загострення ХНЗЛ відбувається за рахунок компенсаторного посилення синтезу в T_3 , тобто метаболічні адаптації обумовлені синтезом менш йодованого і більш активного гормону, про що свідчить отримана за результатами нашого дослідження стійка динаміка гіпертрийодотироніємії у 89,9% пацієнтів на тлі збереження базального рівня тироксину (при цьому не встановлено надмірного зростання рівня ТТГ), що сприяє пристосуванню організму до нових умов існування при прогресуванні захворювання і спрямоване на стимуляцію окиснювальних та метаболічних процесів, які знижені за рахунок різних варіантів гіпоксії (як наслідок інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів). Зокрема, під регуляторним контролем ВТГ знаходиться синтез мітохондріального і загальноклітинного білка, синтез РНК в ядрі й цитоплазмі [18]. Враховуючи схожість хімічної структури ВТГ та катехоламінів, не можна виключати і їх безпосередній вплив на бронхи.

У зв'язку з вищезазначеним можна висунути гіпотезу, що гіпотиреоїдна реакція зі зниженням рівня тироксину в пацієнтів із ХНЗЛ є своєрідною біохімічною адаптацією, яка базується на максимальному використанні йоду з крові і його економному метаболізмі, особливо в умовах екологічного регіонального йододефіциту [14]. На нашу думку, системний дефіцит ВТГ через T_4 -залежне зниження функціональної активності ЩЗ, що має місце в пацієнтів із ХНЗЛ та ТБ, зумовлює зниження тиреоїдного дисбалансу на клітинному (тканинному) рівні також і за рахунок потенціювання кортизол-залежного поглинання тироксину клітинами, що підтверджується отриманими нами результатами підвищеного вмісту кортизолу в плазмі крові в 41,6% пацієнтів із ХНЗЛ та практично у всіх обстежуваних хворих на ТБ, а встановлена гіперкортизолемія, у частини пацієнтів, сприяє зростанню активності дейодинази-II (Д-II), яка збільшує локальну концентрацію T_3 у клітинах [11].

Визначені зміни, очевидно, вказують і на те, що зниження синтезу тироксину в обстежених хворих може бути наслідком підвищення утилізації ЙТ тканинами, що підтверджується одержаними значеннями прискорення периферійної конверсії ВТГ у всіх досліджуваних хворих. Тканинні рецептори ВТГ мають набагато більшу спорідненість до T_3 , ніж до T_4 [14], і порушення периферійного дейодування T_4 може зумовлювати зміни тиреоїдного статусу організму при ХНЗЛ та ТБ. При цьому зміни рівня в T_3 у пацієнтів із ХНЗЛ, на наш погляд, мають значно більше патогенетичне значення, ніж зміни рівня в T_4 .

Так, існує наукова концепція [12], згідно з якою зниження рівня тироксину (мова йде про патологічні стани з інтактною ЩЗ) може бути розцінено як адаптивний механізм, спрямований на збереження енергії й запобігання або сповільнення катаболізму білка в організмі, а зміни утворення в T_3 (можливо, через зниження

надходження в клітину T_4) — з позиції патогенезу (зниження активності окиснювальних процесів в тканинах, збереження енергії в організмі при ХНЗЛ та ТБ, особливо в старшому віці). Саме периферійний тканинний дефіцит ВТГ, на нашу думку, впливає на розвиток синдрому «нетиреоїдних захворювань» і відіграє провідну роль у виникненні клінічних проявів гіпотиреозу. Слід подумати про нетиреоїдне захворювання і при зниженому рівні в T_4 , що супроводжується нормальним рівнем ТТГ. Однак установлена нами у 75,3% пацієнтів із ХНЗЛ гіпотироксинемія є не тільки загрозою формування синдрому «нетиреоїдної» патології, а й біохімічною ознакою тиреоїдної гіпофункції.

Отже, однією зі значимих причин формування функціональної недостатності ЩЗ при ХНЗЛ та ТБ є найменш вивчені на сьогодні периферійні порушення дії гормонів. Вони охоплюють патологію зв'язування тиреоїдних рецепторів, їх резистентність, пострецепторні порушення, у тому числі й перетворення в T_4 на в T_3 [27].

Загальновідомо, що вільні ЙТ відносно легко проникають крізь мембрану клітини, а внутрішньоклітинні ефекти ВТГ тісно пов'язані з процесами їх метаболізму (у першу чергу з механізмами дейодування) [11]. Найважливішим із таких перетворень є конверсія T_4 у більш активний T_3 шляхом монодейодування зовнішнього тирозильного кільця тироксину в периферійних тканинах. Установлено, що ВТГ модулюють активність Д-II шляхом регуляції швидкості деградації або інактивації ферменту (T_4 і реверсивний T_3 (rT_3) переважно гальмують її активність), тим самим виключаючи можливість участі в цьому процесі ядерних рецепторів в T_3 [7].

При гіпоксії, коли необхідно зберегти енергетичний потенціал, переважає конверсія T_4 у практично позбавлений активності rT_3 , в якому атом йоду у внутрішньому кільці відсутній. Цей важливий механізм, завдяки якому самі клітини регулюють кількість активного гормону в мікрооточенні, пояснює, чому в пацієнтів старшого віку з ХНЗЛ коефіцієнт трансформації в T_3 /в T_4 не завжди відповідає ступеню тиреоїдної дисфункції. Виявлену нами у частини пацієнтів із ХНЗЛ та ТБ видозміну фону ЙТ (24,7% осіб з гіпертироксинемією і 10,1% — з гіпотиротироніємією) зі змінами трансформації в T_4 у метаболічно активний в T_3 також можна пояснити з позиції утворення rT_3 . Регулятори переключення конверсії з біологічно-активного T_3 на неактивний, реверсивний допоки невідомі, але основного значення набуває, очевидно, забезпеченість організму енергією та киснем, особливо в умовах порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) внаслідок ХНЗЛ чи поширеного ТБ легень. Цей процес може залежати також від особливостей циркадного ритму та «пульсуючої» секреторної функції гіпофіза, яка порушується внаслідок підвищення тону бронхів у нічний час при ХНЗЛ через порушення його вагусної регуляції, особливо в старшому віці. При цьому може виникати відносний транзиторний гіпотиреоз.

Отже, порушення метаболізму ВТГ у периферійних тканинах може призвести до симптомів гіпотиреозу і, як правило, не відображається на структурі ЩЗ [27]. Однак для пацієнтів із ХНЗЛ та ТБ старшого віку

характерною може бути адаптивна функціональна гіперплазія ЩЗ через зниження активності гіпоталамо-гіпофізарної системи. Оскільки ґТ, за принципом зворотного зв'язку, пригнічують рівень ТТГ, який є одним із факторів, що стимулює гіпертрофію й гіперплазію тиреоцитів, а отже, мають антипроліферативний ефект, то зниження їх вмісту при запальних процесах бронхолегеневої паренхіми різної етіології не забезпечує цього. Відсутність адекватної гіпофізарної реакції на зменшення вмісту ВТГ, можливо, пов'язана і з підвищеним рівнем дофаміну в структурах головного мозку при гіпоксії, який є інгібітором секреції ТТГ [7], та вірогідно високим рівнем кортизолу за отриманими нами результатами досліджень у хворих на ТБ та ХНЗЛ [3, 16, 21].

Ймовірно, що зростання вмісту кортизолу сприяє зменшенню синтезу ТТГ навіть в умовах установленної нами гіпотироксинемії, що може зменшувати прояви субклінічного гіпотиреозу, однак його гіперреактивність сприяє персистенції запалення та системним ефектам при ХНЗЛ, оскільки встановлено, що ГК збільшують тривалість життя нейтрофілів та імунокомпетентних клітин за рахунок гальмування їх апоптозу [24–26]. Гіперкортизолемія також є одним з регуляторів переключення конверсії T_4 у T_3 за рахунок збільшення синтезу rT_3 .

На нашу думку, біологічна активність гормонів у осіб старшого віку може знижуватися внаслідок того, що з віком зменшується геномний ефект дії ГК та ВТГ зі зниженням ацетилювання гістонів і доступності до ДНК, що супроводжується зменшенням транскрипційної активності. Зокрема, ГК зумовлюють геномний ефект (трансактивацію) шляхом ацетилювання гістонів, навколо яких закручується спіраль ДНК, що відкриває доступ до структури хроматину, запускаючи процес транскрипції генів, які беруть участь у синтезі проти-запальних білків (ліпокортину, антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інгібітора ядерного фактора- κ B (NF- κ B), ІЛ-10, нейтральної ендопептидази, β_2 -рецепторів тощо) [12, 23].

Суттєву роль у пригніченні запальної реакції при ХНЗЛ відіграє і позагеномний ефект ГК (транспресія), одним з молекулярних механізмів якого є гальмування, під дією кортизолу, запальних генів через активацію деацетилази, що призводить до ущільнення структури хроматину й обмеження доступу до ДНК факторів транскрипції з подальшим пригніченням синтезу низки прозапальних медіаторів (ІЛ-1, -2, -3, -4, -6, -8; фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α); гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (ГМКСФ); матричної металопротеїнази-9) [26]. Окремі повідомлення свідчать про зниження під впливом паління й вільних радикалів при ХНЗЛ та ТБ активності деацетилази гістонів, яка і є мішенню для дії ГК [1], що також може зменшувати їх гальмівний вплив на транскрипцію генів і послаблювати протизапальну та системну дію.

Направленість впливу кортизолу на функціональну активність ЩЗ при ХНЗЛ залежить від загального метаболізму, а з віком формується прогресуюче виснаження ГК-функції кіркової речовини надниркових залоз, що може супроводжуватися зниженням його рівня в плазмі крові. Аналіз вмісту кортизолу у пацієнтів із ХНЗЛ показав, що СЗ показника у досліджуваній вибірці є нижчим за норму. Індивідуальний розподіл

продемонстрував, що у 58% випадків він є нижчим за вікову норму (нижче нижньої межі індивідуальної чутливості у 11,24% хворих і в межах референтних коливань – у 48%). Нормалізація гіпокортизолемії у таких пацієнтів із ХНЗЛ може мати ефект активації метаболізму та впливати на загальні обмінні процеси в організмі, у тому числі й клінічні прояви перебігу та прогресування захворювання.

У 41,6% хворих на ХНЗЛ вміст кортизолу вірогідно перевищував вікову норму і СЗ, що забезпечило адаптацію до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при ХНЗЛ на тлі гіпофункції ЩЗ шляхом активації стійких ендокринних механізмів, які спрямовані на реакції автоагресії в організмі та зниження рівня ТТГ, що підтверджується результатами патоморфологічного дослідження (вірогідно збільшується середній об'єм каріона клубочкової, пучкової та сітчастої зон надниркових залоз). Це є компенсаторним механізмом системної реакції на загострення захворювання, який, однак, у старшому віці є недосконалим, оскільки морфометрія кіркової речовини надниркових залоз засвідчила невірогідне збільшення її клубочкової та пучкової зон. Про компенсаторне напруження негайного механізму стресорної адаптації з тривалою активацією САС в умовах хронічного запалення при ХОЗЛ свідчить збільшення мозкового шару надниркових залоз (у 2 рази), що підтверджується отриманими нами показниками зростання катехоламіндепонуальної функції еритроцитів у загальній вибірці хворих. У старшому віці цей механізм не супроводжується збільшенням об'єму каріона, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей САС.

Виявлене нами напруження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи за результатами кореляційного аналізу, аж до повного виснаження її резервних можливостей, може призводити до підвищеної стимуляції продукції ТТГ гіпофізом, що з плином часу сприяє маніфестації прихованої тиреоїдної недостатності та призводить до запуску механізмів формування морфологічних патологічних змін ЩЗ при ХНЗЛ в осіб старшого віку. Згідно з існуючою теорією тиреотропної залежності збільшення поглинання екзогенного і повторного використання ендогенного йоду для синтезу ВТГ, вважають, що під впливом ТТГ може наставати гіпертрофія й гіперплазія фолікулярних клітин ЩЗ [19, 22].

Так, за результатами патоморфологічних проспективних досліджень встановлено, що зміни функціонального стану ЩЗ при ХНЗЛ у старшому віці впливали на ступінь вираженості морфологічних змін її паренхіми, що характеризувалися дистрофічними й атрофічними процесами і залежали від варіанту тиреопатії. Вірогідне збільшення площі й діаметру фолікула та накопичення колоїду при морфометричному дослідженні супроводжується зростанням функціональної активності ЩЗ (гіпертироксинемія у 51,7% випадків, гіпертрийодтироніемія – у 34,8%).

Функціональні ознаки гіпофункції ЩЗ узгоджуються з морфологічними змінами будови її паренхіми (переважання великих фолікулів, сплюснення тиреоїдного епітелію та зменшення площі фолікулярного епітелію, середньої площі та висоти тироцита, зниження фолікулярно-колоїдного індексу та збільшення індексу накопичення колоїду). Проліферація та гіперплазія

екстрафолікулярного епітелію, фокальне потовщення стінок окремих фолікулів, поява фестончастих фолікулів у паренхімі ЩЗ, переважно при ХНЗЛ та ТБ в осіб жіночої статі, свідчать про гіперплазію епітеліального компоненту залози і нагадують зобоподібні зміни.

Зниження рівня ТТГ при ХНЗЛ (у 91,9%) зумовлює зменшення поглинання йоду тироцитами, а низька інтратироїдна концентрація йоду спричинює швидке збільшення розмірів вузлових утворень і об'єму ЩЗ [11]. У результаті цих процесів залоза, для забезпечення організму достатньою кількістю гормонів, збільшується в розмірах, і формується дифузний чи вузловий зоб. Однак проліферативні й трофічні ефекти ТТГ у пацієнтів старшого віку при ХНЗЛ не є провідними та можуть бути опосередковані, на наш погляд, іншими факторами.

Так, йод, потрапляючи в тироцит, утворює з ліпідами сполуки (йодолактони), які є потужними блокаторами продукування інсуліноподібного росткового фактора-1 (ІРФ-1) та інших росткових факторів, а зниження його вмісту в тканині ЩЗ спричинює посилене продукування місцевих факторів росту (ІРФ 1- β типу, епідермальний ростовий фактор, основний фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту- β) [4, 6]. Отже, за відсутності чи нестачі йоду послаблюється блокада факторів росту, які стимулюють проліферативні процеси, закономірним результатом чого є гіперплазія тироцитів. Крім того, йодовані ліпіди пригнічують в тироциті цАМФ-залежні процеси, активність інозитолтрифосфату і цим самим запобігають проліферувальному та гормонсинтезувальному ефектам ТТГ в умовах достатньої кількості йоду в тироцитах [12].

Пріоритетним дослідженням щодо встановлення аутоімунної патології ЩЗ є виявлення позитивних антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). Показано, що в пацієнтів літнього та старечого віку із ХНЗЛ частота виявлення АТ-ТПО становить 18,7%, і частіше спостерігається в осіб з підвищеним рівнем ТТГ, не залежить від стадії перебігу захворювання, переважає в осіб жіночої статі. На думку багатьох дослідників [14], рівень АТ-ТПО є більш специфічним маркером тиреоїдної аутоагресії, у той час як вміст антитіл до тиреоглобуліну хоч і є маркером аутоімунної реакції проти антигену ЩЗ, але може бути підвищеним при багатьох інших станах [27]. У зв'язку з цим, саме АТ-ТПО посідають пріоритетне місце в оцінці специфічної тиреоїдної аутоагресії ЩЗ в умовах коморбідності при ХНЗЛ та ТБ, яка зумовлює у подальшому формування тиреопатій у пацієнтів старших вікових груп.

За результатами наших досліджень, у частини хворих на ХНЗЛ формуються дисфункціональні зміни в тиреоїдній системі з переважанням явищ гіпертиреозу. Про зростання гормонсинтетичної активності ЩЗ при ХНЗЛ свідчить вірогідне збільшення рівня vT_3 (34,8%) на тлі гіпертироксинемії (24,7%) і зниження рівня ТТГ (8,1%). Збільшення співвідношення vT_3/vT_4 також вказує на переважання утворення vT_3 власне в ЩЗ. Це може бути зумовлено тим, що при гіпоксії у ЩЗ збільшується внутрішньотиреоїдне дейодування T_4 у T_3 . Ймовірно, в осіб старшого віку гіпертиреоз може характеризуватися значним підвищенням чутливості периферійних тканин до ТГ при порівняно невисокій їх концентрації у крові (верхня межа норми), що узгоджується з результатами цілої низки досліджень, які

стосуються власне патології ЩЗ [12]. При гіпертиреозі порушується метаболізм ГК, що підтверджується отри-маними нами результатами зменшення рівня кортизолу у цій вибірці обстежуваних, знижується чутливість гладенької мускулатури бронхів до β -адреностимуляторів, спотворюється обмін простагландинів і гістаміну [20], що в сукупності сприяє розвитку БОС.

Таким чином, у хворих на ХНЗЛ та ТБ старшого віку мають місце істотні порушення тиреоїдного гомеостазу, які носять різноспрямований характер і свідчать про приховані порушення функції ЩЗ. Біохімічним вираженням тиреоїдної дисрегуляції є економізація гормонального метаболізму, яка заснована на зміні співвідношення ВТГ за рахунок зсуву протеїдизації в бік vT_3 , що є проявом однієї з компенсаторних реакцій підтримання тиреоїдного гомеостазу і підтверджується встановленим дуже сильним вірогідним прямим кореляційним зв'язком між вільними формами ЙТ ($r=0,99$, $p<0,001$). Оптимізація тиреоїдного статусу при змінах фізіологічного стану організму внаслідок ХНЗЛ, що відбувається за рахунок трийодотироніємії, сприяє метаболічній адаптації організму до нових умов існування, що відбувається за гіпотиреоїдним адаптативним типом.

Деадаптаційний тиреоїдний синдром проявляється зниженням рівня тироксину, ТТГ, гіпертрийодотироніємією, помірним зростанням периферійної конверсії ВТГ. На нашу думку, порушення периферійного метаболізму ТГ та зниження функціональної активності ЩЗ в осіб старшого віку відіграють провідну роль у виникненні біохімічних ознак та клінічних проявів гіпотиреоїдизму в пацієнтів із ХНЗЛ та ТБ легень і формують синдром «нетиреоїдних захворювань», можуть відігравати важливу роль у розходженні між клінічною картиною гіпотиреозу і нормальними лабораторними тестами, рівнем ТТГ.

Характерною рисою перебігу ХНЗЛ та ТБ у пацієнтів старшого віку, у більшості випадків, особливо при інфекційному характері запального процесу в дихальних шляхах, є відносна субклінічна довготривала тиреоїдна недостатність, що не компенсується зростанням периферійної конверсії ВТГ. Функціональні порушення в тиреоїдній системі та ГК-дисбаланс у осіб старшого віку є одними з чинників частих рецидивів ТБ та загострення ХНЗЛ і одними з проявів системної запальної реакції, що потребує медикаментозної корекції для сповільнення темпів прогресування хвороби та формування ремоделювання незворотних змін бронхолегеневої паренхіми.

Зміни механізму гормональної взаємодії ендокринних залоз при ХНЗЛ у старшому віці проявляються на рівні вертикальної регуляції гіпофіз-ЩЗ-периферійна конверсія, про що свідчать виявлені сильні корелятивні зв'язки між ТТГ та vT_4 і vT_3 , та між T_3 і T_4 . Зростання кількості кореляційних зв'язків між окремими показниками тиреоїдної системи в пацієнтів із ХНЗЛ є ознакою її функціонального напруження. Наявність пермісивної ендокринної взаємодії при ХНЗЛ підтверджується встановленими тісними прямими кореляційними зв'язками між рівнями кортизолу та ВТГ і ТТГ. Отримані результати дають змогу деталізувати існуючі на сьогодні відомості

про схильність у осіб старшого віку до формування синдрому полігландулярної недостатності через порушення пермісивної гормональної взаємодії внаслідок зниження активності метаболічних процесів при ХНЗЛ та ТБ у хворих старших вікових груп та порушення інтра tireoїдального метаболізму йоду і синтезу кортизолу.

Аналіз отриманих результатів вказує на те, що різноспрямована компенсаторна реакція гіпофізарно-тиреоїдної та ГК-систем при ХНЗЛ у осіб старшого віку залежить від ступеня морфологічних змін бронхолегеневої паренхіми, що відповідає стадії перебігу захворювання і включає в себе більшу частину компоненту незворотної обструкції. За результатами проведеного патоморфологічного дослідження встановлено, що характерною морфологічною картиною слизової оболонки бронхів при ХНЗЛ у хворих старшого віку є ознаки хронічного запалення: деструкція тканини з пошкодженням епітелію; підвищена судинна проникність, яка поєднується з набряком і міграцією ефекторних клітин (нейтрофіли, макрофаги); розростання сполучної тканини підслизового шару; гіперплазія та гіпертрофія бронхіальних залоз з гіперсекрецією слизу, що супроводжується компенсаторною гіперплазією внутрішньої еластичної мембрани легених артерій, яка має пристосувальний характер.

Метаболічні стимулювальні чинники, що утворюються при ХНЗЛ, визначають адаптацію тиреоїдних механізмів і обумовлюють підвищені вимоги до ЩЗ, яка відповідає на них посиленням синтезу ВТГ (рівень яких, однак, не виходить за межі еутиреозу). Компенсаторною реакцією тиреоїдного дисбалансу є збільшення внутрішньотиреоїдного дейодування vT_4 у vT_3 з утворенням надлишку активного трийодтироніну (збільшується співвідношення vT_3/vT_4), тобто відбувається оптимізація тиреоїдного статусу. Підвищений рівень ТТГ і vT_4 при ХНЗЛ та ТБ можна пояснити транзиторною адаптаційною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та ГК-вісі. Зростання рівня vT_3 при ХНЗЛ нетяжкого перебігу, ймовірно, пов'язане з компенсаторною активацією САС та більш частим прийомом адреноміметиків цієї категорією осіб, що забезпечує підвищену дейодизацію vT_4 на периферії.

Література

1. Абдулаев Р. Сдвиги в системе гемостаза — компонент системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Р. Абдулаев, Г. Каминская, О. Комиссарова // Врач. — 2012. — № 2. — С. 7–11.
2. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 7–13.
3. Карачунский М.А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза / М.А. Карачунский // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 4. — С. 3–7.
4. Лядова И.В. Реакция Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования / И.В. Лядова, В.А. Гергерт [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 9–18.
5. Москаленко В.Ф. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії / В.Ф. Москаленко, В.І. Петренко, Г.В. Радиш // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1. — С. 5–13.

6. Продукция деяких цитокінів та її залежність від стану імунної системи у хворих на туберкульоз легень / К.Ф. Чернушенко [та ін.] // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 4. — С. 109–110.
7. Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 40–43.
8. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдулаев, Е.В. Мартынова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 40–48.
9. Тодоріко Л.Д. Структурно-морфологічні та функціональні зміни гіпофізу, щитоподібної залози, наднирників при ХОЗЛ у пацієнтів літнього та старечого віку / Л.Д. Тодоріко // Здобутки клініч. та експ. мед. — 2008. — № 2. — С. 87–93.
10. Тодоріко Л.Д. Розповсюдженість та характер тиреопатій у пацієнтів старшого віку при ХОЗЛ / Л.Д. Тодоріко, О.В. Бесединська, С.А. Андреев // Бук. мед. вісник. — 2008. — № 3. — С. 45–48.
11. Тодоріко Л.Д. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та дія кортизолу при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих старшого віку / Л.Д. Тодоріко // Укр. пульмон. ж. — 2008. — № 4. — С. 50–54.
12. Тодоріко Л.Д. Хронічні обструктивні захворювання легень: особливості патогенезу системних проявів та удосконалення лікування хворих старших вікових груп / Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів // Чернівці, Буковинський державний медичний університет, 2011. — 249 с.
13. Тодоріко Л.Д. Функціональний стан ЩЗ при ТБ легень — сучасний стан проблеми / Л.Д. Тодоріко, А.О. Герман, А.В. Бойко // Бук. мед. вісник. — 2012. — № 3. — С. 132–135.
14. Тронько М.Д., Замотаєва Г.А. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи // Внутрішня медицина. — 2007. — № 3. — С. 7–14.
15. Филинюк О.В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом: автореф. дис. на соискание научн. степени доктора мед. наук: спец. 14.01.16 «Фтизиатрия» / О.В. Филинюк. — Новосибирск, 2011. — 36 с.
16. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and its modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens / N.V. Serbina, V. Lazorevic, J.L. Flynn [et al.] // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167. — P. 6991–7000.
17. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, H. Ozcan, A.B. Karul [et al.] // Respir. Med. — 2007. — № 7. — P. 1439–1446.
18. Davidson A. Autoimmune thyroid diseases // A. Davidson, B. Diamond // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 19, № 1. — P. 44–48.
19. Functional characteristics of neutrophil and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heatkilled M. tuberculosis / G. Fiorenza, M.A. Farroni, C. Bogu [et al.] // Arch. Med. Res. — 2007. — Vol. 38, № 5. — P. 526–533.
20. Gallegos A. Central tolerance: good but imperfect / A. Gallegos, M.J. Bevan // Immunol. Rev. — 2006. — Vol. 209. — P. 290–297.
21. Innate Immune Recognition of Mycobacterium tuberculosis / J. Kleinnijenhuis, M. Oosting, L.A.B. Joosten [et al.] // Clin. Dev. Immunol. 2011: [Электронный ресурс]. — Режим доступа к документу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3095423>.
22. Khader S.A. IL-23 and IL-17 in tuberculosis / S.A. Khader, A.M. Cooper // Cytokine. — 2008. — Vol. 41, № 2. — P. 79–83.
23. Kruuner A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of Mycobacterium tuberculosis / A. Kruuner, M.D. Yates, F.A. Drobniewski // J. Clin. Microbiol. — 2006. — № 44. — P. 811–818.
24. Lalvani A. T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon-gamma / A. Lalvani, K.A. Millington // J. Infect. Dis. 2008. — Vol. 197. — P. 941–943.
25. Lymphocyte subpopulations in pulmonary tuberculosis patients / F. Defeci, H.H. Akbulut, I. Celik [et al.] // Mediators Inflamm. — 2006. — P. 1–6 ID89070.
26. Making sense of a missense mutation: characterization of MutT2, a Nudix hydrolase from Mycobacterium tuberculosis, and the G58R mutant encoded in W-Beijing strains of M. Tuberculosis / N.J. Moreland, C. Charlier, A.J. Dingley [et al.] // Biochemistry. — 2009. — Vol. 8. — P. 699–708.
27. Visser J. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough / J. Visser // Endocrinology. — 2006. — Vol. 147 (5). — P. 2095–2097.

В.В. Николов¹,
Н.К. Оспанбекова², доцент, к.м.н.,
Е.В. Денефилъ³, профессор, д.м.н.,
Е.В. Покрышко⁴, доцент, к.м.н.,
В.И. Вълчев⁵, к.м.н.,
Д.В. Гулева⁶,
С.С. Марина⁶, доцент, к.м.н.



В.В. Николов

Иммунные и нейрорегуляторные нарушения при рожистой инфекции

Рожистое воспаление характеризуется иммунными и нейрорегуляторными нарушениями довольно широкого диапазона. По нашему мнению, именно их изучение позволит найти тот терапевтический подход, который окажется наиболее удачным для рациональной терапии этой болезни.

У больных различными клиническими формами рожи установлены многогранные нарушения неспецифической резистентности организма и иммунного ответа. Исследование иммунологических и иммуногенетических индексов позволяет не только углубляться в патогенетические нюансы рожистого воспаления, но и уточнять тяжесть болезни, прогнозировать ее течение, наступление осложнений, а также определять предикторы неблагоприятных исходов [1, 2, 4, 14].

В частности, в ходе иммуногенетических исследований установлено, что предрасположенность к заболеванию рожей имеют лица с антигенами HLA-A2, B5, B12, Bw35, а более защищенными от данной болезни оказываются лица с HLA-A10, Aw12, B7, B8 [3, 5].

О нарушении неспецифической резистентности при роже свидетельствуют также изменения в содержании микробицидных элементов лейкоцитов – катионных белков, фосфатазы, миелопероксидазы [3, 6].

Важное значение в механизмах развития местного воспаления при данном заболевании имеет аллергия [3, 4, 6]. Стрептококковые антигены принимают участие в формировании гиперчувствительности замедленного типа, установленной Е.А. Базановой и соавт. (1986) в острый период заболевания экспериментально по цитостатическому эффекту лимфоцитов.

Содержание общих IgE и антител к ним в плазме крови, отражающих интенсивность аллергических реакций, в начальный период рожистой инфекции увеличивается соответственно у 52% и 87% больных [5, 11].

Длительная циркуляция IgE и IgM в сыворотке крови больных рожей после острого периода болезни является фактором риска развития хронического рецидивирующего течения болезни [18, 19].

¹Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и курсом дерматовенерологии, Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

²Кафедра инфекционных и тропических болезней, Казахский национальный медицинский университет (г. Алматы, Казахстан).

³Кафедра иностранных языков с медицинской терминологией, Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

⁴Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

⁵Кафедра физиологии человека, Национальная академия спорта (г. София, Болгария).

⁶Кафедра дерматовенерологии, Медицинский университет (г. София, Болгария).

На ее клиническом пике отмечается значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), коррелирующее с уровнем антигена L-формы β -гемолитического стрептококка группы А. Примерно в 70% случаев антиген циркулирует в составе ЦИК, а в 30% — в свободном состоянии [17].

Обнаружено, что повышение ЦИК до 6,0 г/л и выше с сохранением такого их уровня к моменту выписки и в межрецидивный период прогностически неблагоприятно в отношении наступления рецидивов, сопровождающихся формированием вторичного иммунодефицита.

Наиболее высокие концентрации ЦИК выявляют у больных рожистым воспалением с сопутствующими кожными заболеваниями, например, такими как онихо- и/или дерматомикозы, дерматит/экзема, стафило- и/или стрептодермии [17, 25–27].

Иммунокомплексный механизм лежит в основе местных воспалительных изменений наружного покрова [3, 6, 10, 15, 22]. Так, методом прямой иммунофлуоресценции доказано присутствие связанных в иммунные комплексы IgG, IgA, IgM и C3-компонента комплемента в очаге воспаления при рожистой инфекции и отсутствие последних в пределах здоровой кожи [25–27].

Нарушения в системе комплемента наряду с повышением ЦИК, изменением некоторых факторов клеточного иммунитета, а также появлением в сыворотке крови антител к основным эпидермальным слоям свидетельствуют об *аутоиммунных нарушениях при роже* [7, 17].

Изменения клеточного иммунитета зарегистрированы при всех вариантах течения первичной и рецидивирующей рожистой инфекции. Так, снижение функциональной активности циркулирующих нейтрофилов крови проявляется в угнетении их чувствительности к стимуляции фактором C5 комплемента. В то же время чувствительность к другим стимуляторам, типа N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (FMLP), интерлейкин-8 (IL-8), лейкотриен B₄ (LTB₄) или тромбоцитаактивирующий фактор (PAF, 1-0-алкил-2-ацетил-СН-глицерил-3-фосфорилхолин), сохраняется. Это свидетельствует о том, что продуцируемые при роже полиморфноядерными лейкоцитами факторы специфически регулируют C5-зависимые функции нейтрофилов [3, 5–8, 12, 14].

Установлено, что М- и М-подобные белки стрептококков ингибируют в азурофильных гранулах нейтрофилов секрецию компонентов, способствующих формированию фагосом и пиносом [25–27]. В то же время исследование рецепторов (FcR, C3R) и функциональной активности гранулоцитов периферической крови методом НСТ-теста (тест восстановления нитросинего тетразолия) показывают, что активация лейкоцитов в патологическом рожистом процессе происходит именно под воздействием стрептококкового антигена [19].

В.М. Фроловым и соавт. (1983) [18] выявлено угнетение внутриклеточного метаболизма лейкоцитов и недостаточность энергообеспечения процессов фагоцитоза по уровням спонтанной и вызванной хемилюминесценции цельной крови. При первичной роже моноциты периферической крови

производят оптимальное количество лимфокина Е-розеткообразующего фактора (rosette formation promoting factor; Е-RPF) в ответ на стимуляцию фи-тоагглютинином (ФГА), в то время как при тяжелой буллезной форме заболевания и при рецидивах рожи данный ответ значительно угнетен. В ранний реконвалесцентный период интенсивность спонтанной секреции Е-RPF по сравнению с нормой снижается, в то время как ФГЛ-индуцированная секреция Е-RPF увеличивается. Эти данные указывают на различную способность моноцитов периферической крови к секреции лимфокинов в ответ на поликлональную стимуляцию при различных клинических формах рожистой инфекции, что необходимо учитывать в ее иммунокорригирующей терапии. Исследование теста «кожного окна» с ФГА и пирогеналом также указывает на многогранный характер нарушений в кооперативном взаимодействии дермальных Т-лимфоцитов и макрофагов у больных различными формами рожи.

Реакция антиген-зависимого формирования Е-розеток с антигеном β -гемолитического стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*) у пациентов с рожистым воспалением указывает на неоднозначную роль специфической иммунологической трансформации в организме по отношению к инфекционным антигенам при различных клинических формах болезни, что имеет прогностическое значение в развитии ее рецидивов [7, 12, 27].

Повышение температуры тела и ускорение СОЭ при рожистой инфекции сопровождается увеличением содержания CD14⁺-, CD16⁺-моноцитов до $150,5 \pm 76,0$ клеток/мкл (против $48,8 \pm 19,8$ клеток/мкл в норме) [9, 17–20]. Нормализация численности моноцитов происходит после 5-дневного курса антибактериальной терапии. Однако при стимуляции *in vitro* стрептококковым антигеном количество провоспалительных моноцитов практически не изменяется.

Установлено, что секреция лимфокинов лимфоцитами при роже увеличивает кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов, зависит от состояния макрофагов и коррелирует со степенью тяжести заболевания [18].

Сведения о результатах исследования цитокинов при рожистой и других стрептококковых инфекциях немногочисленны и основаны на небольшом числе пациентов. В частности, установлено, что продукция цитокинов, происходящая под влиянием стрептококкового токсина, коррелирует с тяжестью течения заболевания [11]. Наиболее высокие показатели уровней фактора некроза опухоли (TNF), IL-6, IL-8 и интерферона (INF) зарегистрированы при осложненном мультиорганной недостаточностью течении рожи [19]. Предполагается, что высокие показатели IL-1 и TNF- α в реконвалесцентный период рожистого воспаления могут свидетельствовать о возможности рецидивирования болезни [11].

У больных рецидивирующей формой рожи нередко отмечается нарушение выработки антистрептококковых антител, свидетельствующее о значительном подавлении иммунологической реактивности к гемолитическому стрептококку. Данное обстоятельство

объясняется формированием при частых рецидивах заболевания феномена неспецифического ингибирования активности антител, связанного с циркуляцией в крови цистеинподобного вещества, вырабатываемого печенью [20].

Таким образом, развивающиеся нарушения иммунитета при острой (первичной, повторной) роже носят преходящий, временный характер. Формирование хронического рецидивирующего течения заболевания опосредуется более значимыми и многогранными изменениями в иммунной системе, приводящими к формированию длительной персистенции стрептококка в пределах наружного покрова, органах мононуклеарно-фагоцитарной системы, на эритроцитах периферической крови и в составе ЦИК [7, 13–17].

Аллергические и воспалительные реакции при роже и других стрептококковых инфекциях сопровождаются нарушениями нейрогуморальной регуляции, в развитии которых значительную роль играют тканевые биологические активные вещества (БАВ), в том числе гистамин и серотонин [23]. В то же время лишь единичные исследования посвящены изучению БАВ при рожевом воспалении, отсутствуют данные о функциональной взаимосвязи между гипофизарно-надпочечниковой системой и обменом БАВ.

Между тем, известно, что гормоны супраренальной коры, например, обладают свойством регулировать процессы образования и инактивации гистамина и серотонина, что важно не только для понимания патогенеза рожи, но и для ее рациональной патогенетической терапии. В частности, в работах В.В. Меньшикова и соавт. (1980) есть исследование содержания в крови гистамина, серотонина, гистаминазы, гистаминпектического эффекта сыворотки крови, свободных и связанных 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) у больных рожей в острый период заболевания. Результаты указывают на повышение содержание гистамина, нарушение процессов его инактивации, снижение уровня серотонина в сочетании с угнетением глюкокортикостероидной (ГКС) функции гипофизарно-надпочечниковой системы. Перечисленные нарушения особенно выражены при часто рецидивирующем варианте болезни, сопровождающейся расстройствами лимфообращения. Однако эти нарушения являются вполне закономерными, поскольку известно, что ГКС влияют на процессы синтеза и освобождения гистамина и серотонина в сенсibilизированных тканях путем воздействия на накопление цАМФ в клетках и регуляцию выделения гистамина в воспалительном очаге.

Угнетение ГКС-функции надпочечников при роже обусловлено воздействием инфекционно-аллергических факторов на различные звенья гипофизарно-супраренальной системы [10, 24]. Следствием этих нарушений являются расстройство гомеостаза, регуляции капиллярного кровообращения и лимфообращения с усилением локального аллергического воспаления с последующими фиброзными изменениями в пределах наружного покрова и развитием сложности. Развивающаяся при рожеистой инфекции

ГКС-недостаточность периферического или центрального (гипофизарного) происхождения указывает на снижение защитно-адаптационных реакций организма при инфекционно-аллергическом характере заболевания. Дефицит ГКС создает условия для длительной циркуляции иммунных комплексов и способствует отложению их в органах и тканях. В этой ситуации представляется вполне обоснованным включение в комплекс лечения больных рецидивирующей рожей при тяжелом упорном течении ГКС со субституирующей целью. Следует отметить, что у большинства клиницистов сложилось негативное отношение к данному методу лечения, которое объясняется наличием иммуносупрессии при любой форме и степени тяжести рожеистого воспаления. А она, как хорошо известно, может усугубиться при ГКС-терапии и привести к тяжелым неспецифическим бактериальным осложнениям, в том числе и гнойным, вплоть до развития септического состояния.

При рожеистом воспалении нарушается и минералокортикоидная активность коры надпочечников, которая тесно связана с ренин-ангиотензиновой системой, активация которой стимулирует продукцию альдостерона [19, 24]. Следует отметить, что в настоящее время установлено и обратное влияние альдостерона на юктагломерулярный аппарат почек с повышением образования ренина [21–24]. Действие альдостерона при этом опосредовано увеличением внутрисосудистого объема в связи с местными и общими нарушениями гемодинамики. Повышенная продукция альдостерона надпочечниками усиливает воспалительную реакцию и способствует образованию отека в воспалительном очаге. Последний, наряду с лимфостазом и понижением тонуса сосудов, приводит к задержке жидкости в пораженной конечности со снижением эффективности объема крови и вторичной стимуляции минералокортикоидной функции супраренальной коры, особенно у пациентов с рецидивирующей рожей с выраженными нарушениями лимфообращения даже вне рецидивов болезни [23].

Инфекционно-токсический фактор, по мнению В.Л. Черкасова (1974, 1976), играет при роже меньшую роль в развитии функциональной недостаточности системы гипофиз–кора надпочечников по сравнению с аллергическим фактором, поскольку сенсibilизация к β -гемолитическому стрептококку группы А в большей мере определяет глубину эндокринных нарушений, чем тяжесть течения и характер местных проявлений. Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем имеет и другие стороны. Так, известно, что продуцируемые иммункомпетентными клетками IL воздействуют на структуры гипоталамической области мозга с последующим изменением их активности [22, 23]. Клеточные элементы иммунной и нервной систем продуцируют аналогичные гуморальные факторы, а на их поверхности экспрессируется большое количество идентичных мембранных маркеров. Сами клетки схожи по ряду фенотипических и функциональных параметров. Многие регуляторные пептиды образуются клетками обеих систем и функционально значимы для них. При взаимодействии этих систем

происходит нейроэндокринная коррекция защитной функции организма и реакция определенных структур мозга на изменение активности иммунной системы. Среди медиаторов, обеспечивающих взаимодействие иммунной и нервной систем, важная роль принадлежит опиоидным пептидам, которые вырабатываются клетками обеих систем и являются лигандами опиатных рецепторов [23].

Установлено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная со стимуляции их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и завершаясь последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем. В основе этого взаимодействия лежит способность цитокинов выступать в качестве как иммунорегулятора, так и нейропептида. Доказано, что взаимодействию иммунной и нервной систем присущи системные интегративные признаки — способность иммуноактивных веществ воздействовать на афферентные структуры и изменять интенсивность иммунного ответа, способность иммуномодуляторов изменять базисные параметры функционирования нервной системы. Цитокины являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс патофизиологических сдвигов при внедрении патогенов [11].

Наибольшее количество исследований в сфере взаимодействия иммунной и нервной систем посвящено участию IL-1, который не только является ключевым элементом иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток, но и играет существенную роль в регуляции функции ЦНС [11, 12].

Цитокин IL-2 также оказывает множество различных эффектов на иммунную и нервную системы, которые опосредуются путем аффинного связывания с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. Тропность множества клеток к IL-2 обеспечивает ему центральное место в формировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Активирующее влияние IL-2 на лимфоциты и макрофаги проявляется в усилении антителозависимой цитотоксичности этих клеток с параллельной стимуляцией секреции TNF- α [11]. IL-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, повышает уровень адренотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови [12].

Существуют данные о продукции клетками ЦНС (микроглией и астроцитами) таких цитокинов, как IL-1, IL-6 и TNF- α [13].

Значительный интерес у исследователей вызывают влияния высших отделов ЦНС на течение иммунологических реакций. Для психонейроиммунологов это означает обнаружение дополнительных, еще неизвестных афферентных и эфферентных каналов поступления информации от иммунной системы к нервной, а для клиницистов это попытка произвольного воздействия на течение заболеваний ЦНС, связанных с деструктивными процессами мозговой ткани в результате аутоиммунного поражения и/или как следствия сосудистых поражений — инсульта [25–27]. В этой связи представляет интерес не только исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при роже, но и взаимоотношение

изменения уровня этих регуляторных пептидов с показателями нейрогуморальной межорганный регуляции [27].

Одним из крупных самостоятельных направлений в современной патофизиологии является изучение влияния стресса на иммунологические процессы. В основополагающих исследованиях Селье и его многочисленных последователей описаны хорошо известные, классические проявления стресса, показано адаптивное и патогенетическое значение различных их форм. Одной из важных сторон изучения значения стресса для течения защитных реакций является сочетанный анализ гормональных и иммунологических сдвигов, возникающих при реализации реакции на антиген в условиях действия стрессорных факторов среды. В то же время взаимодействие стресс-реализующих и иммунных факторов организма при роже практически не исследовано, чему могло бы способствовать изучение нативных сверхмедленных физиологических процессов (СМФП), являющихся эквивалентом медленной управляющей системы головного мозга на основе интрацеребрального нейрогуморального межорганный взаимодействия. Динамика СМФП позволяет оценить компенсаторно-приспособительные возможности основных регуляторных систем и характеризовать степень нарушения межорганный взаимоотношений в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды организма, одним из проявлений которых является болезнь [25–27].

Сверхмедленные физиологические процессы занимают часть спектра динамики биопотенциалов в частотной полосе от 0 до 0,5 Гц. Они универсальны по отношению к структурам головного и спинного мозга, висцеральным органам, мышцам, железистым тканям, являются физиологическим эквивалентом сверхмедленной управляющей системы головного мозга, формирующейся на нейрогуморальной и биохимической основе, обеспечивающей координацию межорганный и межсистемных взаимодействий [25–27]. Результаты экспериментальных исследований СМФП гипоталамо-гипофизарной области подтверждают их тесную связь с процессами нейросекреции и гуморальной регуляции вегетативных и висцеральных функций. Измерение СМФП проводится методом *омегаметрии* для решения задач экспресс-диагностики функциональных состояний, стрессорной устойчивости, компенсаторно-приспособительных возможностей основных регуляторных систем и резервов компенсации у здорового человека и пациента. Омегаметрии, полученные в результате исследований, как правило, не имеют нозологической направленности, а отражают состояние нейрорефлекторных, вегетативных, нейрогуморальных механизмов нейрорегуляции уровней активации и приспособительных реакций организма, позволяют судить об адаптационных резервах и адаптационных возможностях основных регуляторных систем, обеспечивающих взаимодействие организма с факторами внешней среды.

В настоящее время омегаметрия проходит этап освоения в самых разнообразных областях медицины, в том числе неонатологии, педиатрии, акушерстве, анестезиологии, реаниматологии, хирургии,

функциональной неврологии, наркологии. Так, в реаниматологии омегаметрия позволяет надежно оценить функциональное состояние больного до операции, оптимизировать выбор базисной модели модификации анестезии в зависимости от предоперационного уровня стрессовой устойчивости, прогнозировать гемодинамический профиль во время анестезии, затянувшееся пробуждение и продленную вентиляцию легких. Данный метод позволяет оценить исходное функциональное состояние организма и прогнозировать изменение гемодинамики при проведении лапароскопической диагностики. Омегаметрия применяется в комплексном клинко-физиологическом исследовании функционального состояния и компенсаторно-приспособительных возможностей организма больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью. Определена корреляция СМФП с клиническими данными больных с аритмиями, с результатами трансэзофагеальной электростимуляции, ритмокардиоинтервалографии [12, 25–27].

Не менее интересны исследования СМФП, проведенные у больных с патологией печени и показавшие возможности прогнозирования с помощью омегаметрии развития и течение гепатальной недостаточности [20–23]. Таким образом, изучение спонтанных и вызванных сверхмедленных физиологических процессов позволяет оценить общую стрессорную устойчивость организма, прогнозировать наступление срыва компенсации задолго до появления клинических и лабораторных признаков декомпенсированных состояний.

Для устранения имеющихся иммунных нарушений при роже на протяжении многих лет применяются разнообразные средства **иммунотерапии**. Пик иммунокорректирующей терапии при рожистой инфекции отмечался в последнее десятилетие XX в. и был связан с достижениями иммунологии, которые позволяют с позиций данной медицинской специальности уточнить многие звенья патогенеза болезни. Так, с иммунокорректирующей целью при рожистом воспалении применяют тималин, Т-активин, вилозен, левамизол, метилурацил, нуклеинат натрия, продигиозан, полиоксидоний, спленин, имунофан, бемитил, пирогенал, интерфероны, галавит [19]. При их введении отмечается не только нормализация показателей иммунной системы, но и сокращение продолжительности проявлений интоксикационного синдрома, снижение частоты осложнений, остаточных явлений и ранних рецидивов. При лечении рецидивов рожи наиболее эффективными являются комбинации двух иммуномодуляторов, например, левамизола и нуклеината натрия, метилурацила и продигиозана, метилурацила и левамизола, а также сочетание иммуномодуляторов [20]. И.В. Липковская и соавт. (1989) обосновали целесообразность использования тиосульфата натрия при рожистой инфекции, обладающего дезинтоксигирующими, противовоспалительными, антиоксидантными и антиаллергическими свойствами, опосредованными, в частности, способностью связывать ЦИК. Эффективным препаратом для лечения инвазивной стрептококковой инфекции является нормальный полиспецифический человеческий иммуноглобулин, содержащий спектр

нейтрализующих антител к стрептококковым суперантигенам [21].

Для профилактики наступления рецидивов рожи R. Kasseroller (1998) рекомендует селенит натрия в комбинации с физиотерапией. В Германии с этой же целью с успехом применяют стрептококковую вакцину, поскольку она обладает иммуностимулирующим эффектом. Следует добавить, что в последние годы достигнуты значительные успехи и на пути конструирования вакцин против болезней, вызываемых β -гемолитическим стрептококком группы А. Расшифровка строения М-белка и генома этих стрептококков внушает уверенность в скором решении данного вопроса [10, 25–27].

Несмотря на многие положительные клинические аспекты иммунокорректирующих препаратов, последние не привели к выполнению одной из основных задач лечения рожи – снижению числа рецидивирующих форм. Поэтому большие надежды в поисках эффективных способов патогенетической терапии рожистой инфекции в последние годы возлагаются на возможность **воздействия на цитокиновые факторы воспаления** (IL, TNF), имеющие важное значение в патогенезе болезни [11, 12]. В настоящее время в клинической практике началось применение рекомбинантного препарата инфликсимаба (Ремикейда), представляющего собой химерные моноклональные IgG₁-антитела к TNF- α [11]. Клиническим испытаниям подвержен препарат адалимумаб, в котором антитела к TNF- α на 100% представлены человеческим иммуноглобулином. В рамках анти-TNF-стратегии существуют и другие возможности, например, лекарственные средства на основе растворимых рецепторов к TNF, рекомбинантный TNF-связывающий протеин, нарушающие в клетке трансляцию мРНК для TNF- α -олигонуклеотиды, и др. TNF-ингибирующую активность *in vitro* демонстрирует метилксантиновый ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин. Противовоздействие другим цитокинам будет осуществляться, очевидно, аналогичными препаратами.

Перспективным направлением в лечении тяжелой инфекции стрептококковой природы является применение **пептидов, полученных на основе стрептококковых антигенов** и способных блокировать взаимодействие последних с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Следует отметить, что, несмотря на установленное взаимодействие иммунной и нервной систем, лечение рожистого воспаления с помощью комплексного влияния на обе системы пока не было предпринято.

Необходимо отметить, что возможность психотерапевтического воздействия на течение иммунозависимых заболеваний находится в самом начале своего длинного пути. Так, предпринята попытка влияния на иммунологические показатели, сниженные депрессией, с помощью аутогипноза, поскольку ранее были получены данные о том, что депрессия вызывает снижение общего количества Т-клеток (CD3+) и субпопуляции Т-хелперов (CD4+) [5].

В этом отношении заслуживает внимания метод **транскраниальной электростимуляции (ТЭС)**, в основе которого лежит воздействие через наружный покров черепа импульсным током определенных параметров [25, 26]. При ТЭС-терапии происходит активация

антиноцицептивной системы, приводящая к развитию анальгезии, увеличению в крови концентрации опиоидных пептидов (β -эндорфина, метэнкефалина). Установлено, что ТЭС-терапия оказывает широкий спектр влияния на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток, регулирует реакции клеточного и гуморального иммунитета. Практическое применение данного терапевтического метода в клинике дает возможность производить нейроэндокринную коррекцию функционирования иммунной системы организма [27].

В связи с вышеизложенным считаем, что комплексное изучение показателей иммунитета, цитокинового профиля и сверхмедленных физиологических процессов в динамике течения рожистой инфекции позволит уточнить некоторые звенья патогенеза заболевания, усовершенствовать оценку тяжести и прогнозирования течения болезни, оптимизировать ее патогенетическую терапию.

Литература

1. Айзенштейн Д.М. Бешиха. — К.: Держмедвидав, 1936. — 108 с. — С. 20–27.
2. Амбалов Ю.М. Иммунологические аспекты рожистой инфекции // Рос. сб. научн. тр. Сиб. — 1992. — С. 128–133.
3. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалеева А.В., Грибакин С.Г. Кожа как орган иммунной системы // Педиатрия. — 2010. — Т. 89. — № 2. — С. 132–136.
4. Гальперин Э.А., Рыскинд Р.Р. Рожа. — М.: Медицина, 1976. — 176 с. — С. 15–22.
5. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Шуняева Е.В., Сергеева Э.И., Калинина Э.Н., Витковский Ю.А. Иммуногенетические механизмы рожи // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6. — № 2 (Приложение). — С. 37.
6. Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология. — 1994. — № 1. — С. 8–13.
7. Ильинский Ю.А., Друганина А.А., Погорельская Л.В. Циркулирующие иммунные комплексы у больных рожей // Сов. мед. — 1986. — № 9. — С. 20–23.
8. Козлова Н.Н., Прокопенко В.Д. Кожа как иммунный орган // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 4. — С. 34–40.
9. Кортев А.И., Расковалов М.Г., Дроздов В.Н. Рожа. — Кемерово: Кемер. книж. изд-во, 1977. — 137 с. — С. 94–98.
10. Мазина Н.М., Владимиров В.В., Курьянова О.Н., Москаленко М.Б. Актуальные вопросы иммунологии в дерматологии // Вестник дерматол. и венерол. — 1993. — № 2. — С. 20–25.
11. Мамыкина В.М., Амплеева Н.П. Иммунитет и эндотоксикоз при роже. — Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2005. — 116 с. — С. 34–89.
12. Марина С.С., Киров К.Г. Еризипел. — София: Компютер-Арт — Бояджиев, 1992. — 112 с. — С. 54–76.
13. Ольшанецкий А.А., Высоцкий А.А., Фролов В.М., Зелений И.И. Иммунные нарушения у больных с гнойно-некротическими осложнениями рожистого воспаления // Клінін. хірургія. — 1998. — № 4. — С. 27–28.
14. Поляк А.И., Амбалов Ю.М., Коваленко А.П. Роль иммунных механизмов в развитии рожистого воспаления // Иммунология. — 1991. — № 3. — С. 72–74.
15. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы // Вестник дерматол. и венерол. — 1989. — № 10. — С. 14–18.
16. Столяров Е.А., Навасардян А.С., Батаков Е.А., Грачев Б.Д., Долгих О.Ю. Иммунологические показатели у больных рожей пожилого и старческого возраста // Самарский мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 24–25.
17. Фролов А.Ф., Рычнев В.Е., Фролов В.М., Бала М.А. Циркулирующие иммунные комплексы в патогенезе рецидивирующей рожи // ЖМЭИ. — 1985. — № 11. — С. 93–96.
18. Фролов В.М., Рычнев В.Е., Азарин И.Г., Пересадин Н.А. О клеточном и гуморальном иммунитете у больных рожистым воспалением // Врач. дело. — 1983. — № 12. — С. 97–100.
19. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Патогенез и диагностика рожистой инфекции. — Воронеж: ВГМУ, 1986. — 160 с. — С. 23–49.
20. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Значение аутоиммунных реакций при лечении рожи // Врач. дело. — 1988. — № 9. — С. 107–110.
21. Черкасов В.Л. Рожа. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с. — С. 16–38.
22. Черкасов В.Л., Белецкая Л.В., Анохина Г.И., Самотолкин К.Н., Болдырев Н.В. Иммунологические механизмы повреждения кожи у больных рожей // ЖМЭИ. — 1989. — № 11. — С. 64–67.
23. Черкасов В.Л. Патогенетическое и клиническое значение инфекционной антигенемии при различных формах рожи // Патогенез, иммунология, клиника и диагностика инфекционных болезней: Сб. научн. тр. — М., 1992. — С. 84–88.
24. Юшук Н.Д., Фролов В.М., Гайдаш И.С., Пересадин Н.А. Иммуногенетические аспекты рожистой инфекции // ЖМЭИ. — 1991. — № 3. — С. 57–59.
25. Bennett M.F., Robinson M.K., Baron E.D., Cooper K.D. Skin Immune Systems and Inflammation: Protector of the Skin or Promoter of Aging? // J. of Investigative Dermatology Symposium Proceeding. — 2008. — N 13. — P. 15–19.
26. Chen H.-Y., Lo C.-H., Li C.-S., Hsu D.K., Liu F.-T. Galectins and cutaneous immunity // Dermatologica Sinica. — 2012. — N 30. — P. 121–127.
27. Salmon J.K., Armstrong C.A., Ansel J.C. The skin as an Immune Organ // West J Med. — 1994. — N 160. — P. 146–152.

А.А. Кучерова

клиника TeamSpiritMedical, г. Борисполь,

Н.В. Осидач,**Г.П. Победенная, д.м.н., профессор**

А.А. Кучерова

Д.м.н., профессор
Г.П. Победенная

К вопросу о дифференциальной диагностике конъюнктивитов

По сложившейся у населения традиции, при любых болезненных симптомах со стороны глаз, даже если это глазные симптомы, не касающиеся снижения остроты зрения, врачом первого контакта чаще всего является офтальмолог. Однако, как показывает практика, проблема во многих случаях не является только офтальмологической, и окулисту нередко нужна помощь терапевта или семейного врача, которые определяют круг специалистов для дальнейшего обследования и лечения таких пациентов.

Если заболевание проявляется зудом век, слезотечением, покраснением глаз, чувством песка в глазах и беспокоит пациента в летний период, то чаще всего он приходит к врачу с вопросом, не является ли этот процесс аллергическим. И в большинстве случаев будет действительно диагностирован аллергический конъюнктивит (АК).

АК — это воспалительное заболевание слизистой оболочки глаза, вызванное причинно-значимыми аллергенами. АК имеет значительную распространенность: согласно современным данным, он встречается примерно у 15% всего населения. При этом **сезонный АК** является одним из клинических проявлений заболевания, вызываемого пылью растений, — поллиноза — и лишь не так давно приобрел нозологическую самостоятельность. Сезонный АК наблюдается у 47–92% больных поллинозом [6] и характеризуется четкой сезонностью развития симптомов со стороны глаз. В большинстве случаев данной патологией страдают женщины (до 60%), и ее чаще диагностируют у городских жителей. При пыльцевой сенсибилизации обострения могут быть в весенне-летний или летне-осенний периоды.

Патогенез АК связан с оседанием гранул пыльцы на слизистую оболочку конъюнктивы, где они очень быстро достигают иммунокомпетентных клеток. В результате контакта аллергена пыльцы преимущественно с лимфоцитами Т-хелперами 2-го типа продуцируются интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, что запускает превращение активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые начинают продукцию иммуноглобулина (Ig) E. На поверхности тучных клеток возрастает число рецепторов к IgE, активизируются эозинофилы. При повторном поступлении этого же аллергена в организм человека он связывается с образовавшимися против него специфическими IgE. При этом происходит дегрануляция тучных клеток с выделением из них медиаторов (в основном гистамина), которые и вызывают клинические проявления аллергии, зависящие от места развития аллергической реакции, — ранняя фаза аллергической реакции.

В реализации поздней фазы аллергической реакции принимают участие эозинофилы с участием большого количества метаболитов арахидоновой кислоты — сульфидопептидных лейкотриенов, действие которых в 1 000 раз превосходит действие гистамина, способствуя усилению отделения слизи в воздухоносных путях, усилению действия других медиаторов аллергии [3]. Все эти медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют отек слизистых оболочек глаз, повышение слезоотделения, развитие гиперемии конъюнктивы, что и определяет клиническую картину заболевания. Наряду с сезонным АК у пациента часто наблюдается сезонный аллергический ринит, нередко — пыльцевая бронхиальная астма.

При аллергии на домашнюю пыль или перхоть животных больные обращаются к врачу преимущественно

в зимний период, когда они большую часть времени проводят в доме.

Основные причинные факторы, вызывающие АК:

- пыльца растений;
- лекарственные препараты (само лекарственное средство или содержащийся в нем консервант);
- домашняя пыль;
- промышленные загрязнения;
- косметические и парфюмерные изделия;
- средства бытовой химии;
- перхоть и шерсть животных, перо, пух птиц;
- пищевые продукты;
- контактные линзы (и растворы для их обработки);
- факторы холодовой аллергии.

Клинические проявления АК варьируют от легких симптомов до весьма выраженных, нарушающих общее состояние пациента. Обычно больных беспокоят слезотечение, жжение в глазах, ощущение присутствия инородного тела («песка») под веками, незначительное светлое слизистое отделяемое, периодический зуд век, редко — светобоязнь. Иногда глазные симптомы напрямую не связывают с другими клиническими проявлениями, что существенно затрудняет диагностику. Офтальмологическое исследование является обязательным.

При осмотре обнаруживается гиперемия конъюнктивы разной степени выраженности, инъекция ее сосудов, иногда незначительное слизистое отделяемое, легкий отек век, при этом патологический процесс является двусторонним [2, 3].

Диагностика включает сбор аллергологического анамнеза, оценку привязанности симптомов к времени года и сезону цветения тех или иных растений, а также к месту пребывания пациентов. Тщательно собранный анамнез позволяет правильно предположить алергизирующий агент более чем у 70% пациентов. При подозрении на аллергический характер заболевания пациент должен быть направлен к аллергологу, который определит тактику и стратегию лечения. При обострении заболевания необходимо по возможности проводить элиминацию алергена и лечение фармакопрепаратами. В лечение включают антигистаминные препараты системного и местного действия, стабилизаторы мембран тучных клеток, в тяжелых случаях — глюкокортикостероидные препараты местного применения.

В период вне сезона цветения причинных растений или элиминации из окружения, в котором могут находиться алергены, проводятся кожные тесты с алергенами. Кожные алергологические пробы на практике являются наиболее доступными, малотравматичными и в то же время достаточно достоверными. При необходимости следует использовать другие лабораторные и инструментальные методы обследования. По результатам кожного тестирования проводится алерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Семейный врач должен обратить внимание пациентки, страдающей АК, на необходимость индивидуального подбора косметических средств для глаз (карандаши для век, туши для ресниц, тональные кремы и маски) с грифом «гипоаллергенно» и научить больную производить с ними пробу на индивидуальную переносимость.

В летний период нередко под маской АК может манифестировать еще одно заболевание с глазными симптомами, которое приходится с ним дифференцировать. Его причиной являются клещи рода *Demodex*.

Этот паразит выявляется у 39–88% больных с отечной и чешуйчатой формами блефароконъюнктивита, у 66% — при множественных халазионах. Впервые у человека клещи этого рода были выявлены в 1842 г. Simon. Нозологический диагноз при поражении указанными клещами — **демодекоз** — был предложен в 1966 г. Л.Х. Акбулатовой.

Существует 143 вида клещей рода *Demodex*, но только 2 из них — *D. folliculorum* и *D. brevis* — паразитируют у человека в волосяных фолликулах кожи и век, прикрепляясь к ресницам, способствуя десквамации кожи век и образуя на ресницах своеобразные «муфты». Данные о выживаемости клещей вне кожи человека противоречивы. Некоторые авторы рассматривают клещей рода *Demodex* как нейтральных симбионтов и сапрофитов. Высказывалось даже мнение, что они могут приносить некоторую пользу, питаясь детритом и содержащим сальными железами. Однако в настоящее время в силу ряда факторов — в связи с увеличением неблагоприятной экологической нагрузки на человека, нарушениями эндокринной системы, иммунного статуса, наличием хронической инфекции в организме, заболеваний пищеварительной системы с инфекцией *H. pylori*, дисгормональных расстройств, из-за погрешностей питания, несоблюдения личной гигиены и др. — они проявляют себя как болезнетворные паразиты.

Максимальная частота поражения этими клещами приходится на возраст 31–50 лет, при этом женщины заболевают чаще мужчин с соотношением 2:1 [1, 7]. Поражение глаз характеризуется наличием дискомфорта в глазах, зудом, покраснением, слезотечением, светобоязнью, болезненностью век, иногда — сухостью или наличием слезогнойных выделений из глаз.

Демодекозный блефароконъюнктивит часто сочетается с поражениями сальных желез кожи щек, подбородка, лба с появлением высыпаний типа акне.

При осмотре глаз наблюдаются отек и гиперемия ресниччатой части век, реснички покрыты чешуйками и «муфтами», конъюнктива умеренно гиперемирована, отечная, бархатистая, гиперемия чаще выявляется на нижних веках.

Для выявления клещей рода *Demodex* необходимо микроскопическое исследование материала из очагов воспалительного процесса на коже век (волосяных фолликулов).

Лечение демодекозного блефароконъюнктивита как правило, должно быть скрупулезным, длительным и комплексным. Значительное внимание уделяется соблюдению пациентом мер личной гигиены (индивидуальное постельное белье и полотенца, их дезинфекция). Применяется местная антипаразитарная терапия — обработка краев век и ресниц специальными кремами и мазями (до 18–20 дней), которые, в силу вязкой структуры, затрудняют передвижение клещей и распространение поражения. С этой целью иногда применяют антихолинэстеразные препараты (применяемые для лечения глаукомы), которые парализуют мускулатуру клеща. Наряду с местной терапией нередко возникают показания для антибиотикотерапии (с применением макролидов, орнидазола), иммунотерапии, нормализации нарушений вегетативной нервной системы и гормонального фона. При комплексном подходе положительный эффект лечения сочетанного поражения кожи и глаз был достигнут у 91% больных с демодекозом [4].

Во время лечения демодекоза часто возникает необходимость лечения **синдрома «сухого глаза»** — комплексного заболевания, возникающего вследствие снижения качества или количества слезной жидкости, которая образует на поверхности глаза пленку, выполняющую питательную, защитную, оптическую и увлажняющую функции. Симптомы данного синдрома также являются неспецифическими: зуд, раздражение и покраснение глаз, слезотечение, — напоминая АК. Настораживать должны указания пациента на «расплывчатость» зрения, усиление дискомфорта после работы на компьютере или после чтения. Характерным является отделяемое из глаз в виде тонких нитей. Данной патологией часто страдают люди трудоспособного возраста от 20 до 58 лет. По данным разных авторов, заболевание встречается у 14–45% населения, особенно часто — у женщин в период менопаузы [8].

Среди причин синдрома «сухого глаза» рассматривают:

- неполное смыкание глазной щели (вследствие эндокринных офтальмопатий);
- воспалительные заболевания конъюнктивы;
- глазной офисный и глазной мониторный синдромы;
- действие кондиционированного воздуха (кондиционеры чаще работают в жаркое время года, и ошибочно может быть заподозрена аллергическая природа заболевания);
- электромагнитное излучение от офисной аппаратуры.

Особое внимание нужно обратить родителям на детей, которые длительно играют с планшетами, другой компактной видеоаппаратурой. Редкое моргание также может приводить к «подсушиванию» слизистой оболочки и развитию синдрома «сухого глаза». Среди других причин следует отметить прием контрацептивов, гипотензивных препаратов, кортикостероидов, ветреный климат, сигаретный дым. При подозрении на синдром «сухого глаза» больного осматривает офтальмолог с обязательным функциональным исследованием слезопродукции.

В лечении, наряду с устранением причин, которые могли обусловить появление синдрома «сухого глаза», обязательной является заместительная терапия (искусственные слезы), перспективным считают применение иммунокоррекции, при работе с мониторами необходимы специальные защитные очки. Рекомендуются частое моргание.

При дифференциальной диагностике АК необходимо помнить и о вирусных поражениях глаз — **вирусных конъюнктивитах**, которые также могут иметь длительное течение. Часто они сопровождают аденовирусную инфекцию. Общие симптомы в виде лихорадки, головной боли, кратковременного подъема температуры тела могут сосуществовать с глазными симптомами или сменить их. При обследовании пациента терапевт, наряду с глазными симптомами, обнаружит увеличенные регионарные лимфатические узлы. В терапию в дополнение к системным средствам следует включить топические противовирусные и противовоспалительные препараты.

Немало трудностей в дифференциальной диагностике с аллергическим и другими конъюнктивитами

могут доставить **хламидийные конъюнктивиты** и блефароконъюнктивиты. По статистическим данным, они составляют от 10 до 30% всех конъюнктивитов. Начало заболевания хламидийным конъюнктивитом может наблюдаться в летний период («бассейновый») конъюнктивит или конъюнктивит «купальщиков»). Заболевание проявляется покраснением сначала одного глаза, затем через 2–6 дней поражается второй, одновременно наблюдаются слизистые выделения из глаз, зуд и отечность век, слезотечение, умеренная светобоязнь. Симптоматика обычно вялотекущая — болезнь часто рецидивирует, применение традиционного лечения АК неэффективно, что и позволяет заподозрить инфекционное поражение глаз.

Заражение происходит через воду при купании в общественных местах — банях, бассейнах, саунах. Заболевание зачастую принимает характер эпидемии: концентрация хлора в воде является недостаточной для инактивации хламидий. Другим путем заражения является перенос возбудителя в глаза, конъюнктивный мешок через загрязненные выделениями руки и предметы быта (полотенца, носовой платок). Не менее 50% больных офтальмохламидиозом имеют и урогенитальную форму заболевания, вторичное поражение синовиальных оболочек суставов (синдром Рейтера), что требует участия терапевта или ревматолога.

Основной метод диагностики хламидийного конъюнктивита — цитологический — обнаружение хламидийных включений в соскобе с конъюнктивы. Лечение, как правило, комплексное, длительное, иногда — не менее 21 дня с применением антибактериальных препаратов локального и системного действия, симптоматических средств [5].

Как видно, успех лечения всех часто встречающихся видов конъюнктивитов может быть обеспечен согласованным участием специалистов разного профиля при комплексном подходе к диагностике и лечению.

Литература

1. Білоус В.Й. Демодекоз в офтальмології: клінічні прояви, особливості перебігу, ключові засади лікування та профілактики [Текст] / В.Й. Білоус // Магістр медсестринства. — 2011. — № 6. — С. 124–126.
2. Зайков С.В. Аллергический конъюнктивит: клиника, диагностика, лечение [Текст] / С.В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 1. — С. 38–43.
3. Зайков С.В. Современные представления о лечении поллиноза / С.В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 3 (14). — С. 49–54.
4. Коган Б.Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями [Текст] / Б.Г. Коган, Д.Я. Головченко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 1. — С. 38–43.
5. Мавров Г.И. Клинические проявления хламидийных инфекций [Текст] / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. Г.И. Маврова. — К.: Геркон, 2005. — С. 319–381.
6. Пухлик Б.М. Аллергический конъюнктивит [Текст] / Б.М. Пухлик // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 3/1 (спецвыпуск). — С. 24–30.
7. Романенко И.М. Демодекоз как проблема в дерматовенерологии [Текст] / И.М. Романенко, Ю.В. Никитина, О.П. Астахова // Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, № 3. — С. 178.
8. Скрипник Р.П. Клініко-імунологічні особливості синдрому «сухого ока» у жінок з гормонального дисфункцією [Текст] / Р.П. Скрипник, Н.А. Тихончук, К.С. Шуміліна // Офтальмологічний журнал. — 2013. — № 1. — С. 47–50.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Аутоімунний гепатит»

(Наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 р. № 826)

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, що допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань. Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Аутоімунного гепатиту», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з аутоімунним гепатитом (АІГ).

Коротка епідеміологічна інформація

АІГ є аутоімунним запальним захворюванням печінки невідомої етіології, що належить до рідкісних захворювань, не має патогномонічної симптоматики, швидко прогресує у цироз печінки з розвитком його ускладнень, та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих.

Надійних епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АІГ у світі та в Україні немає. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2013 р. на 12,0% зріс показник захворюваності на хронічний гепатит (ХГ) у порівнянні з 2006 р. У 2010 р. він становив 928,6 випадку на 100 тис. дорослого населення, а в 2013 р. було зареєстровано 949,5 випадку ХГ (за шифрами K73, K75.2, 3 відповідно до МКХ-10) на 100 тис. населення, у тому числі з уперше встановленим у житті діагнозом — 70,7 випадку на 100 тис. населення. На кінець 2013 р. на диспансерному спостереженні перебувало 808,3 осіб на 100 тис. населення.

Тому розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам з АІГ є актуальним завданням, що проводиться в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та впроваджується в практику на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання медичної допомоги.

Загальна частина

Діагноз «Аутоімунний гепатит» рекомендується застосовувати для визначення хронічного, запально-некротичного захворювання печінки, що триває більше 6 міс та характеризується перипортальним або більш поширеним запальним процесом у печінці, наявністю гіпергамаглобулінемії та тканинних аутоантител. Це аутоімунне захворювання печінки, при якому головною мішенню імунної відповіді є гепатоцит.

Основна частина

1. Для закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу

1. Профілактика

Обґрунтування

Відсутні докази щодо специфічної профілактики АІГ, але своєчасне виявлення, встановлення діагнозу та раннє призначення імуносупресивної терапії з корекцією способу життя позитивно впливає на перебіг захворювання та запобігає ускладненням.

Існують докази, що у 30–50% пацієнтів АІГ пов'язаний з іншими аутоімунними хворобами (табл. 1) та часто виникає після перенесеного гепатиту, зумовленого вірусом А, С, цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом Епштейна–Барр (ВЕБ).

Існують дані, що на АІГ частіше хворіють жінки, ніж чоловіки, хвороба може розвинути у всіх етнічних групах та у будь-якому віці.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові: рекомендувати уникати впливу факторів ризику розвитку АІГ, що пов'язані зі способом життя та з оточуючим середовищем, пацієнтам, які мають інші аутоімунні захворювання або перенесли гепатит, спричинений вірусом А, Е, ЦМВ, ВЕБ:

- контроль вживання гепатотоксичних речовин, ліків;
- відповідальне лікування хронічних розладів травлення, захворювань печінки та жовчовивідної системи.

2. Діагностика

Положення протоколу: діагностичні заходи спрямовуються на встановлення підозри АІГ, диференційну

Таблиця 1. Хвороби пов'язані з АІГ

Хвороба	Поширеність АІГ (%)	Літературні посилання
Первинний біліарний цироз (ПБЦ) печінки	4–14	76
Первинний склерозуючий холангіт	2–8	76–78
Запальні захворювання кишківника	2–8	10, 63, 79–81
Целиакія	1–2	10, 62, 82–85
Ревматоїдний артрит	2–5	62, 86
Змішаний колагеноз	2,5	62
Синдром Шегрена	1–4	10, 62, 87
Системний червоний вовчак	1–2	10, 62, 88
Фіброзуєчий альвеоліт	–	89
Гломерулонефрит	–	90
Тромбоцитопенія	–	91
Анемія гемолітична	–	92
Тиреоїдит	10–23	10, 61, 62
Діабет	7–9	10
Псоріаз	3	10
Вітіліго	–	93
Гломерулонефрит	1	10
Увеїт	–	94
Поліміозит	–	95
Розповсюджений склероз	1	62, 96
Мультиплексний мононеврит	–	97
Антифосфоліпідний синдром	–	98

діагностику його з гепатитами іншої етіології, скерування пацієнта на консультацію до гастроентеролога для встановлення діагнозу та призначення імуносупресивного лікування.

Обґрунтування

Діагноз АІГ розглядається в усіх пацієнтів з гострим або хронічним гепатитом невизначеної етіології, у тому числі у пацієнтів з гострим тяжким гепатитом. Своєчасне встановлення діагнозу та призначення імуносупресивної терапії позитивно впливає на перебіг захворювання, дає змогу уникнути ускладнень та зберегти пацієнту повноцінне життя.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір анамнезу, при цьому оцінити скарги на: слабкість, жовтяницю, нудоту, анорексію та втрату ваги, біль у правому підребер'ї, артралгії, що мігрують, підвищення температури нез'ясованої етіології, що іноді тривають роками.

2.2. Виключити:

- наявність факту перенесеного гепатиту, що спричинений вірусом А, В, С, ЦМВ, ВЕБ;
- тривале зловживання алкоголем;
- вживання гепатотоксичних лікарських препаратів упродовж місяців або років;

- перенесення оперативних втручань та переливання препаратів крові.

2.3. Оцінити загрозливі симптоми: асцит, підвищена кровоточивість, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку в анамнезі, набряки свідчать про розвиток цирозу печінки та печінкової недостатності.

2.4. Фізикальне обстеження — див. табл. 2.

2.5. Лабораторні методи обстеження:

- клінічний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові з визначенням: АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), білірубину (кон'югованого та некон'югованого), альбуміну загального або γ -глобуліну, Ig, холестерину, тимолової проби.

2.6. Інструментальні методи обстеження:

- УЗД органів черевної порожнини.

2.7. Скерувати на консультацію до:

- гастроентеролога (для встановлення діагнозу та призначення лікування);
- інфекціоніста (для виключення діагнозу вірусного гепатиту), за необхідності.

3. Лікування

Положення протоколу: лікування АІГ проводиться лікарем-гастроентерологом у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу. Водночас, дільничні терапевти, лікарі загальної практики—сімейні лікарі можуть призначати заходи з корекції способу життя (відмова від вживання алкоголю та тютюну, дотримання режиму харчування, праці та відпочинку) та симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Первинною метою лікування АІГ є клінічна ремісія з повним біохімічним та гістологічним усуненням запалення та гепатоцелюлярного пошкодження. Кінцевою метою є стійка ремісія без необхідності у медикаментозній терапії. Ремісія вважається досягнутою при усуненні симптомів, нормалізації рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубину, γ -глобуліну/IgG та поліпшенні гістології печінки до нормалізації або до легкого портального гепатиту.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

- забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль за дотриманням плану диспансеризації;
- призначити корекцію способу життя, особливо пацієнтам, які перенесли гепатит, спричинений вірусом А, Е, ЦМВ, ВЕБ, або мають інші аутоімунні захворювання;
- погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о);
- під час обстеження та лікування імуносупресивними препаратами сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій гастроентеролога та інших спеціалістів, у тому числі щодо моніторингу побічних дій терапії.

4. Подальше спостереження, у тому числі диспансеризація

Положення протоколу: пацієнти з АІГ після лікування перебувають на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога, який веде необхідну медичну

документацію, проводить регулярні огляди та обстеження, проводить корекцію терапії (за необхідності).

Водночас, лікар загальної практики—сімейний лікар/дільничний терапевт сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів та призначає, за потреби, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Дослідження показали, що дотримання здорового способу життя — раціональне харчування, повна відмова від паління та вживання алкоголю, уникання стресів та безконтрольного вживання гепатотоксичних ліків — сприяє покращенню виживаності.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

- забезпечити записи у медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та моніторинг дотримання плану диспансеризації;
- надати рекомендації щодо відмови від паління, вживання алкоголю, раціонального харчування та ведення здорового способу життя.

2. Для закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

1. Діагностика

Положення протоколу: діагностичні заходи спрямовані на встановлення та підтвердження діагнозу АІГ, диференційну діагностику його з іншими захворюваннями, що характеризуються ураженням печінки, та оцінку ризику тяжких ускладнень.

Обґрунтування

Діагноз АІГ встановлюється на основі поєднання клінічних ознак і симптомів, лабораторних ознак: збільшення активності сироваткових АСТ або АЛТ та підвищення рівнів загального Іg або γ -глобуліну; серологічних: антинуклеарних (антиядерних) антитіл (ANA), антитіл до гладеньких м'язів (антигладеньком'язові антитіла; SMA), антитіл до мікросом печінки та нирок 1-го типу (anti-LKM-1) або антицитозольних печінкових антитіл 1-го типу (anti-LC-1) та гістологічних (перипортальний гепатит) особливостей; а інші стани, які можуть бути причиною хронічного гепатиту, у тому числі вірусний, спадковий, метаболічний, холестатичний та індукований ліками, виключаються. Слід також оцінювати структурні зміни печінки, селезінки, судин портальної системи, виключити органічні та функціональні захворювання жовчного міхура (механічна жовтяниця), підшлункової залози. Випадкове встановлення поєднання АІГ із захворюваннями черевної порожнини важливе, тому що інакше мальабсорбція може зменшити ефективність імуносупресивного лікування.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1.1. Збір анамнезу

Детальний анамнез щодо виключення:

- факту перенесеного гепатиту, що спричинений вірусом А, В, С, ЦМВ, ВЕБ;
- зловживання алкоголем;
- тривалого вживання (впродовж місяців або років) гепатотоксичних лікарських препаратів;
- перенесених оперативних втручань та переливання препаратів крові.

Оцінка загрозливих симптомів:

- асцит, підвищена кровоточивість, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку.

1.2. Фізикальне обстеження

Під час об'єктивного обстеження може виявлятися жовтяниця, гепатомегалія, макулопапульозний шкірний висип, лихоманка, прояви декомпенсації печінки.

1.3. Лабораторні методи обстеження:

- клінічний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові з визначенням: АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубину, холестерину, тимолової проби, СРБ, титру ANA;
- виявлення маркерів вірусних гепатитів В, С, D за допомогою методів: імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), обмінних спадкових гепатитів (за необхідності);
- визначення титру специфічних аутоімунних антитіл за допомогою ІФА або непрямого імуноферментного аналізу (ELISA).

1.4. Інструментальні методи обстеження:

- УЗД печінки та органів черевної порожнини;
- проведення біопсії печінки (для уточнення етіології, активності запалення та стадії фіброзу) з подальшим морфологічним дослідженням біоптату;
- неінвазивні методи визначення фіброзу печінки:
 - фібротест (на апараті «Фібромаск»);
 - еластографія (на апараті «Фіброскоп»).

1.5. Скерувати пацієнта на консультацію до:

- інфекціоніста (для виключення діагнозу вірусного гепатиту);
- онколога (при підозрі злоякісного новоутворення).

2. Госпіталізація

Положення протоколу: показанням для госпіталізації до гастроентерологічного відділення є:

- будь-який гепатит нез'ясованої етіології з помірною або високою активністю;
- вперше виявлений АІГ;
- АІГ з помірною та високою активністю;
- ускладнений перебіг захворювання з наявністю побічних ефектів імуносупресивної терапії, супутніми захворюваннями;
- АІГ, що погано піддається лікуванню в амбулаторних умовах;
- рецидив АІГ.

Обґрунтування

При підозрі діагнозу АІГ необхідна госпіталізація пацієнта у гастроентерологічне відділення для підтвердження або спростування діагнозу та призначення імуносупресивного лікування, при відсутності протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові: ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару:

- інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностичних та лікувальних процедур (форма № 003-6/о);
- погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладений листок до облікової форми № 003-6/о).

Тривалість стаціонарного лікування визначається строками досягнення клінічної ефективності терапії (3–4 тиж).

3. Лікування

Положення протоколу: усі пацієнти зі встановленим діагнозом АІГ потребують госпіталізації. Лікування має проводитися у спеціалізованих медичних закладах (центрах) медичним персоналом, який має досвід лікування даної патології. Імуносупресивна терапія у пацієнтів з АІГ є основним методом лікування.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне призначення імуносупресивної терапії у пацієнтів з АІГ зупиняє прогресування захворювання, знижує ймовірність розвитку ускладнень та смерті хворого. При застосуванні імуносупресивної терапії ремісія може бути досягнута у переважній більшості пацієнтів з АІГ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові заходи:

3.1. Первинна терапія

Імуносупресивна терапія у пацієнтів з АІГ є основним методом лікування. Первинною метою лікування АІГ є клінічна ремісія з повним біохімічним і гістологічним усуненням запалення та гепатоцелюлярного пошкодження. Кінцевою метою є стійка ремісія без необхідності у медикаментозній терапії.

Імуносупресивна терапія призначається:

- пацієнтам з уперше виявленим АІГ за наявності показань та при відсутності протипоказань;
- пацієнтам з АІГ помірної або вираженої активності, молодим пацієнтам та пацієнтам з ознаками цирозу печінки та помірною гістологічною активністю;
- розглядається у дорослих пацієнтів без симптомів та з легкими лабораторними та гістологічними змінами, але рішення має бути індивідуалізованим та збалансованим з урахуванням можливих ризиків терапії.

Глюкокортикостероїдна (ГКС) терапія має бути розпочата у пацієнтів з рівнями сироваткових АСТ або АЛТ більше ніж 10 норм, як мінімум 5 норм – у поєднанні з рівнем сироваткових γ -глобулінів у 2 рази вище за норму та/або гістологічними показниками мостоподібних або мультилобулярних некрозів. Препаратом вибору є преднізолон.

3.2. Протипоказання до імуносупресивної терапії:

- імуносупресивна терапія не може бути призначена пацієнтам з мінімальною або відсутньою активністю, а також неактивним цирозом, але ці пацієнти мають обстежуватись кожні 3–6 міс;
- імуносупресивна терапія не може призначатись пацієнтам з непереносимістю преднізолону або тяжкими супутніми станами (вертебральною компресією, психозом, некомпенсованим діабетом, неконтрольованою гіпертензією), доки захворювання є тяжким та прогресуючим. Має бути встановлений контроль за супутньою патологією;
- лікування азатіоприном не має починатись у пацієнтів з тяжкою цитопенією (з рівнем лейкоцитів нижчим за $2,5 \times 10^9/\text{л}$ або з рівнем тромбоцитів нижчим за $50 \times 10^9/\text{л}$) або відомим повним дефіцитом тіопуринметилтрансферазної активності.

3.3. Тривале лікування

- у випадку тривалого прийому ГКС або імуносупресорів можливе використання інгібіторів

протонної помпи або антацидів, у разі виникнення ускладнень з боку шлунку та/або 12-палої кишки;

- пацієнти на довгостроковому лікуванні ГКС мають перевірятися на наявність захворювань кісток на початку лікування та потім щорічно;
- допоміжна терапія при кісткових захворюваннях охоплює регулярне зважування, програму фізичних вправ, прийом вітаміну D, кальцію та, за необхідності, кістково активних речовин, таких як бісфосфонати.

3.4. Ремісія

Ремісія вважається досягнутою при:

- усуненні симптомів;
- нормалізації або зниженні титрів ANA, рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубіну та γ -глобуліну/IgG;
- поліпшенні гістології печінки.

Нормалізація рівнів сироваткових амінотрансфераз не обов'язково вказує на нормалізацію гістологічної картини.

Ремісія може зберігатися довго. Такі пацієнти продовжують перебувати на диспансерному обліку, регулярно проходити огляди та обстеження.

3.5. Рецидив захворювання

- пацієнти, у яких стався рецидив захворювання, мають лікуватись так само, як і при першому загостренні АІГ. При настанні ремісії їм призначається підтримувальна терапія азатіоприном, якщо вони його переносять;
- пацієнтам, у яких стався рецидив захворювання під час підтримувальної терапії азатіоприном, після повторного досягнення ремісії додатково призначають низькі дози преднізолону на тривалий період;
- у пацієнтів, які не досягли повної біохімічної або гістологічної ремісії при застосуванні комбінації преднізолону з азатіоприном, можна спробувати використання інших імуносупресивних препаратів, проте їхня ефективність не підтверджена остаточно.

3.6. Відсутність відповіді на лікування:

- лікування, при відсутності відповіді на терапію, у дорослих має здійснюватися високими дозами преднізолону або преднізолону у поєднанні з азатіоприном, перш ніж розглядати інші препарати;
- рецидивний АІГ має лікуватися преднізолоном та азатіоприном у скоригованій дозі для зменшення сироваткових рівнів АСТ і АЛТ або підвищеною дозою ГКС;
- якщо відповідь на лікування рецидиву АІГ є неповною, до терапії ГКС додається азатіоприн.

3.7. Трансплантація

Питання з трансплантації печінки розглядається у пацієнтів з:

- гострою печінковою недостатністю, що розвинулася як ускладнення АІГ;
- некомпенсованим цирозом та показниками шкали MELD 15 та більше;
- гепатоцелюлярною карциномою, які відповідають критеріям для трансплантації.

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу: при виписці пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого

встановленої форми, що містить інформацію про особливості перебігу захворювання, отримане лікування та рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

- пацієнт з АІГ, госпіталізований вперше, має бути виписаний зі стаціонару після остаточної верифікації діагнозу та підбору адекватної терапії;
- при госпіталізації з приводу загострення АІГ пацієнт може бути виписаний за умови позитивної клініко-лабораторної динаміки захворювання;
- якщо подальше лікування може здійснюватись амбулаторно.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

- оформити виписку з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о);
- надати пацієнтам інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування (див. пам'ятку пацієнта з АІГ у наступному номері журналу) та необхідності неухильного дотримання плану подальшого лікування, проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації;
- надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Подальше спостереження

Положення протоколу: диспансерне спостереження усіх пацієнтів з АІГ проводиться лікарем-гастроентерологом.

Досягнення та підтримка тривалої ремісії АІГ потребує регулярного лікарського контролю виконання пацієнтом рекомендацій, дотримання режиму прийому призначених імуносупресивних засобів, а також корекції терапії залежно від ефективності, безпеки та переносимості лікування.

Обґрунтування

Активність захворювання під час та після відміни препарату в період стійкої ремісії оцінюють за появою таких симптомів, як стомлюваність, слабкість, болі в суглобах, анорексія та зміни лабораторних показників запалення печінки (підвищення рівнів АСТ, АЛТ і γ -глобуліну). Лабораторні дослідження проводяться відповідно до плану диспансеризації.

Пацієнти з АІГ підлягають диспансеризації впродовж усього життя.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Диспансерне спостереження пацієнтів з АІГ проводить лікар-гастроентеролог:

- забезпечує ведення медичної документації та відображення у ній заходів з диспансеризації;
- організовує диспансерне спостереження згідно з планом диспансеризації.

План диспансеризації

Лабораторні дослідження проводяться:

- 1 раз на 3 тиж, під час відміни препарату та впродовж 3 міс після закінчення терапії;
- пізніше повторюються кожні 3 міс (4 рази на рік) при відсутності скарг;
- кожні 6 міс впродовж року;
- щорічно впродовж усього життя (за відсутності скарг).

Обсяг обстежень під час диспансерного огляду пацієнтів, які не мають скарг:

1. Збір скарг та анамнестичних даних, спрямований на виявлення тривожних симптомів.

2. Проведення фізикального обстеження:

- огляд шкіри та слизових оболонок;
- пальпаторне визначення розмірів печінки.

3. Проведення лабораторних обстежень:

- клінічний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові з визначенням показників АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубину, рівня γ -глобулінів, Ig.

4. Проведення інструментальних обстежень:

- УЗД печінки та органів черевної порожнини (за необхідності);
- у разі необхідності — додаткові обстеження.

5. Виявлення ускладнень перебігу захворювання, непереносимості або побічної дії імуносупресивної терапії.

Обстеження, що виконуються 1 раз на рік або за потреби, під час тривалого імуносупресивного лікування:

6. Оцінити наявність надниркової недостатності (кров на гормони наднирників).

7. Рентгенденситометрія кісток (DEXA) для діагностики та моніторингу системного остеопорозу.

8. Біопсія печінки при погіршенні стану (за необхідності).

Контрольне обстеження пацієнта для уточнення його стану проводять 4 рази на рік або за потреби.

Опис етапів медичної допомоги.

Загальний алгоритм діагностики

та диференційної діагностики

1. Критерії діагностики АІГ

Підтвердження діагнозу АІГ потребує відсутності в анамнезі фактів про:

- зловживання алкоголем;
- безконтрольний прийом гепатотоксичних медикаментозних препаратів;
- оперативні втручання та переливання препаратів крові, що можуть бути причиною хронічного гепатиту й цирозу печінки.

Майже у половини пацієнтів АІГ пов'язаний з іншими аутоімунними хворобами або виникає після перенесених гепатитів, що зумовлені вірусом А, В, С, ЦМВ, ВЕБ (див. табл. 1).

Початок захворювання може бути тяжким та гострим або майже непомітним та поступовим (табл. 2).

2. Лабораторне обстеження:

- клінічний аналіз крові (прискорення ШОЕ, можливі анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія);
- біохімічний аналіз крові (стійке підвищення АЛТ більше 2 норм, АСТ, ЛФ — більше 2 норм, білірубінемія, гіпергамаглобулінемія більше 2 норм, підвищення тимолової проби, гіпопротеїнемія, підвищення рівня СРБ);
- коагулограма — зниження протромбінового індексу;
- визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів (ІФА, ПЛР):
 - для вірусного гепатиту В: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcorV (IgM, IgG) ДНК HBV;
 - для вірусного гепатиту С: anti-HCV (IgM і IgG), NS3, NS4, РНК HCV;
 - визначення антитіл проти антигенів ВІЛ;

Таблиця 2. Характер початку захворювання

Характер початку	Симптоми	Метод визначення
Гострий, тяжкий початок	Скарги: • раптові підвищення температури; • носові кровотечі; • жовтяниця склер, шкірних покривів; • артралгії, що мігрують; • важкість у правому підребер'ї; • макулопапульозний шкірний висип. Можливі позапечінкові прояви: • шкірні васкуліти; • поліартрити, артралгії, міалгії; • фіброзуючий альвеоліт; • гемолітична анемія;	Опитування, консультації спеціалістів
	• болючість при пальпації у правому підребер'ї; • гепатомегалія	Фізикальне обстеження
Поступовий початок	Скарги: • зниження працездатності; • загальна слабкість; • важкість у правому підребер'ї; • втрата апетиту, маси тіла; • гіркота в роті, нудота, впродовж тривалого часу;	Опитування
	• легка жовтушність склер; • «судинні зірочки» на шкірі; • незначне збільшення розмірів печінки	Фізикальне обстеження
Безсимптомний перебіг (частіше у чоловіків)	Особливих скарг пацієнт не висловлює: • швидка втомлюваність; • зниження маси тіла; • поганий апетит;	Опитування
	• можлива гепатомегалія, спленомегалія, незначна болючість при пальпації у правому підребер'ї; • загальна слабкість; • швидка втомлюваність; • зниження маси тіла	Фізикальний огляд

- для виключення інших форм гепатитів провести визначення у сироватці крові рівня α 1-антитрипсину, заліза, трансферину, міді, церулоплазміну, α -фетопротеїну (мають бути у межах норми).

Діагностичні критерії АІГ та бальна система були визначені Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG; 1993) і переглянуті у 1999 р. Клінічних критеріїв діагностики досить для виключення або висновку щодо імовірно існуючого АІГ у більшості пацієнтів (табл. 3, 4).

Переглянута вихідна бальна система може бути застосована у діагностично складних випадках, які не зовсім підходять критеріям, що описані. Оцінка за балами може проводитись як до, так і після лікування.

3. Визначити серологічні маркери АІГ:

- антинуклеарні антитіла (ANA);
- антитіла до гладенької мускулатури (SMA);
- мікросомальні антитіла (антитіла до антигену мікросом печінки та нирок 1-го типу; anti-LKM-1);
- антитіла до печінкового цитозольного протеїну (anti-LC-1);
- антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла р-типу (p-ANCA);
- антитіла до печінкового антигену (anti-SLA/LP);
- антитіла до актину (anti-actin);
- у діагностичних титрах більше ніж 1:80.

Залежно від виявлених антитіл діагностують тип АІГ:

- тип 1 — за наявності ANA, SMA, p-ANCA, anti-actin;
- тип 2 — за наявності anti-LKM-1, anti-LC-1;
- тип 3 — за наявності anti-SLA при відсутності ANA, SMA, anti-LKM-1.

Маркери первинного біліарного цирозу — антимітохондріальні антитіла (AMA-M2) зазвичай у нормальному діагностичному титрі, при його підвищенні встановлюють синдром перехресту з ПБЦ.

Таблиця 3. Кодифіковані діагностичні критерії Міжнародної групи з вивчення АІГ

Ознаки	Певний діагноз АІГ	Можливий діагноз АІГ
Гістологія печінки	Перипортальний гепатит помірної або тяжкої активності: з/без лобулярного гепатиту з центральними портальними мостоподібними некрозами, але без ушкодження жовчних протоків або гранульом, або інших змін, що підтверджують іншу етіологію	Такі самі зміни, як і в «певному діагнозі»
Біохімія крові	Будь-яке підвищення рівнів сироваткових трансаміназ, особливо коли ЛФ не є суттєво підвищеною. Нормальна сироваткова концентрація α ₁ -антитрипсину, міді та церулоплазміну	Такі самі зміни, як і в «певному діагнозі», пацієнти з порушенням сироваткової концентрації міді або церулоплазміну можуть бути виключені відповідними дослідженнями
Сироваткові імуноглобуліни	Загальні сироваткові глобуліни, або γ -глобуліни, або концентрація IgG підвищені більше ніж у 1,5 разу від верхньої межі норми	Будь-яке підвищення рівня сироваткового глобуліну або γ -глобулінів, або концентрація IgG вище верхньої межі норми
Аутоантитіла сироватки	Серопозитивні за ANA, SMA, або anti-LKM-1 антитілами у титрах більших ніж 1:80. Нижчі титри (особливо anti-LKM-1) можуть мати значення у дітей. Серонегативні за AMA	Такі ж зміни, як і в «певному діагнозі», але в титрах 1:40 або вище. Пацієнти, які серонегативні за цими антитілами, але серопозитивні за іншими (специфіка яких вказана у тексті), можуть бути виключені
Маркери вірусних гепатитів	Серонегативні за маркерами інфікованості гепатитами A, B та C	Такі самі зміни, як і в «певному діагнозі»
Інші етіологічні фактори	Вживання алкоголю менше ніж 25 г на добу. В анамнезі відсутні дані щодо нещодавнього вживання відомих гепатотоксичних препаратів	Вживання алкоголю менше ніж 50 г на день та відсутність нещодавнього вживання відомих гепатотоксичних препаратів. Ці пацієнти можуть бути виключені, якщо немає чітких доказів тривалого печінкового ураження після абстиненції від алкоголю або припинення прийому ліків

Примітка: AMA – антимітохондріальні антитіла.

Таблиця 4. Вихідна бальна система діагностичних критеріїв АІГ, переглянута Міжнародною групою з вивчення АІГ

Показник		Бал	Показник		Бал
Стать	Жіноча	+2	HLA	DR3 або DR4	+1
Співвідношення ЛФ: АСТ/АЛТ-співвідношення	>3	-2	Сполучення з імунними захворюваннями	Тиреоїдити, коліти, інші	+2
	<1,5	+2	Інші маркери	Anti-SLA, anti-actin, anti-LC-1, pANCA	+2
Вміст γ -глобуліну або IgG вище за норму	>2,0	+3	Гістологічні ознаки	Перипортальний гепатит	+3
	1,5–2,0	+2		Плазматичні клітини	+1
	1,0–1,5	+1		Розетки	+1
	<1,0	0		Нічого з вищеперахованого	-5
Титр ANA, SMA або anti-LKM	>1:80	+3		Ураження жовчних протоків	-3
	1:80	+2		Інші знахідки	-3
	1:40	+1	Відповідь на лікування	Повна	+2
	<1:40	0		Рецидив	+3
AMA	позитивний	-4	Сукупність балів до лікування	Певний діагноз	>15
Маркери вірусних гепатитів	позитивні	-3		Можливий діагноз	10–15
	негативні	+3	Сукупність балів після лікування	Певний діагноз	>17
Прийом ліків	так	-4		Можливий діагноз	12–17
	ні	+1			
Вживання алкоголю	<25 г/добу	+2			
	>60 г/добу	-2			

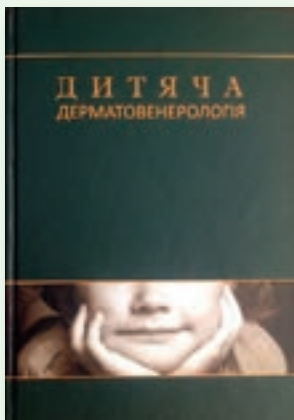
Примітка: anti-actin – антитіла до актину; pANCA – перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.

Продовження – у наступному номері.

Друкується в скороченому вигляді.

Повну версію див. на сайті www.moz.gov.ua

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Захворювання шкіри у дітей є складовою загальної дерматовенерології. Але важко не погодитись, що цей розділ відзначається суттєвими особливостями перебігу захворювань шкіри, низкою вроджених патологій, іноді й схильністю до продовження захворювання і в подальші роки. Значною мірою ці захворювання визначені морфологічними та фізіологічними особливостями дитячої шкіри. Саме в дитячій дерматології звертають на себе увагу атипичний перебіг хронічних дерматозів, схильність до важкого перебігу алергодерматозів, набагато частіше, ніж у дорослих, зустрічаються паразитарні, мікотичні та бактеріальні інфекції шкіри.

Труднощі діагностики та лікування зумовлюють захворювання шкіри новонароджених, іноді їх перебіг стає досить загрозливим і потребує від лікаря екстрених дій. До того ж дерматовенеролог має призначати зовнішню терапію, враховуючи особливості дитячої шкіри. Значну питому вагу серед захворювань шкіри в дітей складають генодерматози, і лікар-дитячий дерматолог першим встановлює діагноз спадкового захворювання. Іноді досить тяжкими ознаками супроводжуються бактеріальні ураження шкіри у дітей.

Дитячий дерматолог безумовно має володіти знаннями щодо епідеміологічної тактики при паразитарних захворюваннях шкіри у дітей, вміти запобігати розповсюдженню бактеріальних інфекцій. Вже в дитячому віці дитячий дерматолог визначає показання щодо надання хворій дитині інвалідності.

Значною складовою дитячої дерматології є профілактика деяких захворювань у родині.

При написанні цього підручника вважалося за доцільне зосередитись на основах диференційної діагностики, що стане в нагоді не лише дерматологу, а й, в першу чергу, сімейному лікарю. У низці випадків патологія шкіри є першим симптомом внутрішніх, нервових та психічних захворювань, що визначає мультисистемність досить тяжких патологій. Слід підкреслити, що до дитячої дерматології належать і патологічні стани шкіри у підлітків, що пов'язане з періодом гормонального становлення і зумовлює труднощі їх соціальної адаптації.

Авторами підручника є викладачі кафедри дерматовенерології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Колектив авторів при написанні цього підручника сподівався на зацікавленість до цієї роботи не тільки дитячих дерматовенерологів, але й дерматовенерологів, педіатрів, алергологів, косметологів, сімейних лікарів.

Зав. кафедри дерматовенерології НМАПО, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія», д.м.н., професор Л.Д. Калюжна
З питань придбання звертатись за тел.: (044) 413-53-52

Вельмишановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології,
Київська міська клінічна лікарня № 8,
Київський міський алергологічний центр,
Асоціація алергологів України, Асоціація алергологів м. Київ
запрошує вас взяти участь у **науково-практичній конференції з міжнародною участю**
«Бронхіальна астма, алергія, імунологія: сучасні досягнення та перспективи розвитку»,
що відбудеться **26–27 березня 2015 р. у м. Київ.**

Науково-практичну конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2015 р., затвердженому МОЗ та НАМН України.

Запрошення від оргкомітету конференції на основі Постанови Кабінету Міністрів України від 20.11.1991 р. № 332 є підставою для відрядження.

Програмні питання, які буде розглянуто на конференції:

- фундаментальні напрямки розвитку алергології та клінічної імунології;
- алергічний риніт, бронхіальна астма, атопічний дерматит: сучасні підходи до діагностики та лікування;
- бронхіальна астма та коморбідні стани; алерген-специфічна імунотерапія; інтенсивна терапія в алергології (анафілаксія, гострий бронхообструктивний синдром, ангіоедема, кропив'янка).

В межах конференції буде проведено:

- сесію з дитячої алергології;
- майстер-класи з алерген-специфічної терапії та діагностики.

Також передбачаються стендові доповіді на другий день конференції.

За матеріалами науково-практичної конференції будуть опубліковані тези, які надсилають поштовим відправленням разом з поштовим переказом на оплату (квитанцію додати до матеріалів роботи) до 6 березня 2015 р. за адресою: 04213, м. Київ, проспект Героїв Сталінграду, 44, кв. 40, Адаменко Олена Йосипівна.

Вимоги до оформлення тез: приймаються тези, виконані в текстовому редакторі MS Word, на паперовому та електронному носіях. Обсяг тез: 2 500–3 000 символів разом з пропусками – 1 сторінка. Параметри сторінки: поля – ліве, верхнє та нижнє – 2 см, праве – 1 см. Шрифт – Times New Roman (українською, російською та англійською мовами), розмір 14, міжрядковий інтервал 1,5. Вартість друкованого тексту (1 сторінки) тез – 150 грн.

Реєстраційний внесок – 200 грн., вноситься під час реєстрації, що дає право на отримання матеріалів конференції та сертифікату.

Місце проведення та реєстрація: відкриття науково-практичної конференції відбудеться 26 березня 2015 р. о 9:00. Конференція буде складатися із 7 сесій: 1–6 сесії відбудуться 26 березня 2015 р. у конференційній залі «Президент готелю» (м. Київ, вул. Госпітальна, 12); 7 сесія – 27 березня 2015 р. на базі Київської міської клінічної лікарні № 8 (м. Київ, вул. Кондратюка, 8).

Контактні телефони:

зав. кафедри, д.м.н., професор Кузнецова Лариса Володимирівна,
тел.: (044) 432-27-18; моб.: 050 995-20- 57;
e-mail: nmapo_immun@ukr.net;

д.м.н., доцент Романюк Лілія Іванівна,
тел.: (044) 432-27-18; моб. 050 469-91-00;
e-mail: nmapo_immun@ukr.net;

технічний редактор: Чернухіна Оксана Миколаївна,
тел.: (044) 432-27-18; моб.: 096 355-81-90;
e-mail: nmapo_immun@ukr.net; chernyhina_o@voliacable.com.

Ректор НМАПО ім. П.Л.Шупика, академік НАМН України, д.м.н., професор

Ю.В. Вороненко

Генеральний інформаційний спонсор –
журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2014 р. № 499

Паспортна частина

Діагноз: грип.

Коди хвороб за МКХ-10

- J10 — Грип, викликаний ідентифікованим вірусом грипу.
 - J10.0 — Гострий із пневмонією, вірус грипу ідентифікований.
 - J10.1 — Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу ідентифікований.
 - J10.8 — Грип з іншими проявами, вірус грипу ідентифікований.
- J11 — Грип, вірус не ідентифікований.
 - J11.0 — Грип із пневмонією, вірус не ідентифікований.
 - J11.1 — Грип із іншими респіраторними проявами, вірус не ідентифікований.
 - J11.8 — Грип із іншими проявами, вірус не ідентифікований.

Коротка епідеміологічна інформація

Нині грип є найпоширенішою інфекційною хворобою на земній кулі. За своє життя на нього декілька разів хворіє майже кожна людина. Під час епідемічних спалахів хворіє до 30–50% населення ураженого регіону, що призводить до великих економічних збитків.

На сьогоднішній день грип залишається практично неконтрольованою і малокерованою інфекцією. Попри те, що показник летальності при неускладненому грипі невисокий і становить 0,01–0,2%, він різко збільшується у разі виникнення хвороби у осіб похилого віку, у ослаблених хронічними серцево-судинними й легеневиими хворобами осіб, а також у вагітних жінок і дітей раннього віку. Окрім цього, нові пандемічні штами грипу мають властивість уражати найбільш молоді верстви населення та спричиняти значно більшу летальність — до 10%.

Значущість проблеми грипу суттєво посилюється здатністю збудника обмінюватися генетичною інформацією з вірусами грипу тварин і птахів, що призводить до утворення багаторазових реасортантів — мутантів, наділених новими патогенними властивостями й вірулентністю.

Сприйнятливості населення до грипу дуже висока в людей усіх вікових груп, але найбільша захворюваність спостерігається у дітей віком від 1 до 14 років, що в 4 рази вище, ніж у осіб літнього віку. Відносно рідкісними є випадки грипу тільки серед дітей перших місяців життя, які одержали пасивний імунітет від матері. Із 6-місячного віку діти можуть легко інфікуватися.

Тривалість епідемії грипу зазвичай становить 3–6 тиж. Епідемії в Північній півкулі трапляються, як правило, восени або взимку. Під час епідемії хворіє 25–40% населення охопленого грипом регіону, особливо висока захворюваність серед дітей. Під час пандемій захворюваність може бути ще вищою. Епідемії грипу, спричинені вірусом грипу типу А, трапляються кожні 1–2 роки, типу В — кожні 3–4 роки.

Епідемічна інформація

Вірус грипу належить до родини ортоміксовірусів. Ядро віріону представлене рибонуклеїновою кислотою. Існують А, В та С серотипи вірусу грипу. Оболонка вірусу містить такі поверхневі антигени: гемаглютиніни (Н) та нейрамінідази (N). Нейрамінідаза визначає ферментативну активність вірусу, а гемаглютинін (має високу мінливість та імуногенність) здатен гемолізувати еритроцити. Гемаглютинін та нейрамінідаза є факторами агресії вірусу грипу. Обидва поверхневі антигени дуже мінливі, що є причиною появи нових антигенних варіантів вірусу. За даними ВОЗ (1980), вірус грипу має 12 типів гемаглютинінів та 9 типів нейрамінідази. Гемаглютиніни 1, 2, 3 типів та нейрамінідази 1, 2 типів містять віруси, що вражають людину. Інші антигени характерні для вірусів грипу тварин.

Мінливість найбільш характерна для вірусу грипу А. Вірус грипу В більш стабільний, а вірус грипу С взагалі не змінюється.

Віруси грипу малостійкі в зовнішньому середовищі. Під дією дезінфікуючих засобів вони гинуть. Нагрівання до 50–60 °С інактивує віруси впродовж декількох хвилин.

Резервуаром вірусу і джерелом інфекції при грипі є хвора людина, а в окремих випадках ще й тварини,

особливо в період гарячки з вираженим катаральним синдромом.

Епідеміологічну небезпеку інфікованої вірусом грипу людини визначають два фактори: кількість вірусу в слизу верхніх дихальних шляхів (ДШ) і вираженість катарального синдрому. Інфікувальна доза вірусу для людини становить близько 0,0001 мл носоглоткового секрету. В інкубаційному періоді віруси грипу виділяються в поодиноких випадках, у розпал хвороби — досить інтенсивно. Інтенсивне виділення вірусу зберігається й у період реконвалесценції після нормалізації температури, за наявності залишкових катаральних явищ у ДШ, воно більш тривале у дітей, ніж у дорослих. Описані окремі випадки виявлення вірусу з ДШ через 20–40 і навіть 150–180 днів після початку хвороби.

Механізм передачі збудника — повітряно-крапельний. Інфікування відбувається під час вдихання дрібних крапель слизу, що містять віруси грипу. Ці краплі слизу потрапляють в оточуюче середовище (повітря, посуд, предмети побуту) під час кашлю і чхання хворих.

Основна частина

Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

1. Профілактика

Обґрунтування

Доведено, що основними заходами профілактики грипу є щорічні щеплення проти грипу. Щеплені проти грипу мають більші шанси не захворіти на грип або перенести його в легшій формі.

Хіміопротифілактика також запобігає захворюванню на грип. Протівірусна хіміопротифілактика проводиться всім співробітникам закладу, які не можуть отримати щеплення проти грипу, або для яких вакцина протипоказана, або якщо антигени штамів вакцини не відповідають антигенам вірусів, що циркулюють в громаді в даний період.

Своєчасне встановлення діагнозу дозволяє якомога раніше розпочати лікування, що запобігає поширенню вірусу серед населення.

Хворий на гостру респіраторну інфекцію (ГРІ; в тому числі грип) медперсонал, який безпосередньо контактує з пацієнтами, є джерелом поширення вірусів у громаді.

Необхідні дії адміністрації:

- обов'язкові:
 - впродовж сезону грипу розмежувати години прийому хворих пацієнтів та здорових (наприклад, дітей до року);
 - адміністрації закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) перед кожним сезоном грипу забезпечити можливість щеплення своїх медичних працівників;
 - адміністрації ЗОЗ в період спалаху грипу забезпечити можливість отримання протівірусної хіміопротифілактики своїм медичним працівникам, які не отримали щеплення проти грипу в цьому році;
 - при збільшенні кількості хворих на грип та ГРІ в громаді вносити зміни в план роботи шляхом організації телефонного моніторингу стану здоров'я дітей раннього віку, вагітних, матерів-годувальниць, пацієнтів, які належать до груп ризику; пацієнтів, що знаходяться на тривалому лікуванні ацетилсаліциловою кислотою,

імуносупресантами; осіб із надлишковою вагою — понад 30% від норми, в т. ч. з великою м'язовою масою, пацієнтів на гемодіалізі;

бажані:

- адміністрації ЗОЗ забезпечити обстеження хворих на ГРІ співробітників на вірус грипу; не допускати до роботи хворих на ГРІ.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - проводити санітарно-просвітницьку роботу серед громади;
 - рекомендувати пацієнтам робити щеплення проти грипу;
 - впродовж сезону грипу дотримуватися протиепідемічних заходів (своєчасне провітрювання та вологе прибирання приміщень тощо);
- бажані:
 - перед сезоном грипу та впродовж нього надавати інформаційні матеріали в друкованому вигляді не хворим на грип пацієнтам (див. Додаток 2 — «Поради здоровим членам громади» — у наступному номері);
 - впродовж сезону грипу надавати інформаційні матеріали в друкованому вигляді хворим на грип пацієнтам (див. Додаток 1 — «Пам'ятка пацієнту: грип» — у наступному номері);
 - обстежувати пацієнтів з проявами ГРІ на грип у будь-яку пору року.

2. Діагностика

Обґрунтування

Рання діагностика дає змогу своєчасно розпочати протівірусне лікування, що позитивно вплине на перебіг хвороби та перешкодить поширенню вірусу в громаді.

Відібрані протягом п'яти днів від початку захворювання зразки з великою імовірністю дадуть правильний результат.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - збір анамнезу;
 - фізикальний огляд;
 - методи обстеження (рентгенографія, загальний аналіз крові, ЕКГ тощо) проводяться з обґрунтуванням у медичній документації;
 - проведення диференційної діагностики з іншими ГРІ;
- бажані:
 - бути обізнаним щодо штамів вірусу грипу, що циркулюють у даній місцевості в даний час;
 - проведення специфічної діагностики та інтерпретації тестів у відповідності до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 4. Вірусологічна діагностика грипу (Інтерпретація тестів на грип)».

3. Лікування

Обґрунтування

Етіологічне лікування має бути призначене якомога швидше.

В залежності від клінічної ситуації потрібне патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад жарознижувальні) лікування.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - призначити ліжковий режим впродовж гострого періоду;

- призначити вживання великої кількості рідини;
- призначити протівірусні лікарські засоби (інгібітори нейрамінідази);
- призначити лікування патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад, при гарячці — жарознижувальні (окрім ацетилсаліцилової кислоти), при сухому кашлі — протикашльові, при вологому кашлі — відхаркувальні та муколітичні засоби, при нежиті — деконгестанти та сольові розчини для носа тощо; див. «Опис етапів медичної допомоги: 5. Лікування грипу (Симптоматичне та патогенетичне лікування)» у наступному номері журналу);
- пацієнтам з тяжким перебігом грипу призначити антибактеріальні препарати і негайно направити на госпіталізацію.

4. Проведення протівірусної хіміопрофілактики

Обґрунтування

У випадках, коли не проводилось щеплення проти грипу або коли є підстави вважати, що у даного пацієнта ще не виробився захисний титр антитіл після щеплення, має проводитися протівірусна хіміопрофілактика.

Необхідні дії адміністрації:

- адміністрації ЗОЗ забезпечити проведення протівірусної хіміопрофілактики працівникам закладу в період спалаху грипу відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу).

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
- пацієнтам, які мають підвищений ризик захворіти на грип, в період спалаху грипу призначити протівірусну хіміопрофілактику відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу).

5. Направлення в стаціонар

Обґрунтування

Пацієнти з факторами, що можуть свідчити про тяжкий перебіг хвороби (див. «Опис етапів медичної допомоги: 1. Критерії грипу») мають лікуватися в стаціонарі.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
- організувати госпіталізацію пацієнтів з тяжким перебігом хвороби в стаціонар;
- в медичній документації відмітити шлях госпіталізації пацієнта в стаціонар (виклик карети швидкої допомоги, власним транспортом, іншим способом).

Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) амбулаторну медичну допомогу

1. Профілактика

Обґрунтування

Доведено, що основними заходами профілактики грипу є щорічні щеплення проти грипу. Щеплені

проти грипу мають більші шанси не захворіти на грип або перенести його в легшій формі.

Хіміопрофілактика також запобігає захворюванню на грип. Протівірусна хіміопрофілактика проводиться всім співробітникам закладу, які не можуть отримати щеплення проти грипу, або для яких вакцина протипоказана, або якщо антигени штамів вакцини не відповідають антигенам вірусів, що циркулюють у громаді в даний період.

Своєчасне встановлення діагнозу дає змогу якомога раніше розпочати лікування, що перешкодить поширенню вірусу серед населення.

Хворий на ГРІ медперсонал, який безпосередньо контактує з пацієнтами, є джерелом поширення вірусів у громаді.

Необхідні дії адміністрації:

- обов'язкові:
- адміністрації ЗОЗ забезпечити обстеження хворих на ГРІ співробітників на вірус грипу; не допускати до роботи хворих на ГРІ;
- адміністрації ЗОЗ перед кожним сезоном грипу забезпечити можливість щеплення своїх медичних працівників;
- адміністрації ЗОЗ в період спалаху грипу забезпечити можливість отримання протівірусної хіміопрофілактики своїм медичним працівникам, які не отримали щеплення проти грипу в поточному році.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
- впродовж сезону грипу дотримуватися протиепідемічних заходів (своєчасне провітрювання та вологе прибирання приміщень тощо);
- щорічно робити собі щеплення проти грипу відповідно до календаря профілактичних щеплень в Україні;
- у разі епідемії грипу, якщо лікар не був щеплений проти грипу в поточному році, дотримуватися хіміопрофілактики відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу);
- бажані:
- упродовж сезону грипу надавати інформаційні матеріали в друкованому вигляді хворим на ГРІ (див. «Додаток 1 — «Пам'ятка пацієнту: грип» — у наступному номері журналу);
- обстежувати пацієнтів з проявами ГРІ на грип у будь-яку пору року.

2. Діагностика

Обґрунтування

Рання діагностика дає змогу своєчасно розпочати протівірусне лікування, що позитивно вплине на перебіг хвороби та перешкодить поширенню вірусу в громаді.

Відібраний протягом п'яти днів від початку захворювання матеріал для вірусологічного дослідження з великою імовірністю надасть правильний результат.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
- збір анамнезу;
- фізикальний огляд;

- методи обстеження (рентгенографія, загальний аналіз крові, ЕКГ тощо) проводяться з обґрунтуванням у медичній документації;
- проводити диференційну діагностику з іншими ГРІ;
- бажані:
 - бути обізнаним щодо штамів вірусу грипу, що циркулюють у даній місцевості в даний час;
 - проводити специфічну діагностику та інтерпретацію тестів (див. «Опис етапів медичної допомоги: 4. Вірусологічна діагностика грипу»).

3. Лікування

Обґрунтування

Етіологічне лікування має бути призначене якомога швидше.

В залежності від клінічної ситуації потрібне патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад жарознижувальні) лікування.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - призначити ліжковий режим упродовж гострого періоду;
 - призначити вживання великої кількості рідини;
 - призначити противірусні лікарські засоби (інгібітори нейрамінідази);
 - призначити лікування патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад, при гарячці — жарознижувальні (окрім ацетилсаліцилової кислоти), при сухому кашлі — протикашльові, при вологому кашлі — відхаркувальні та муколітичні засоби, при нежиті — деконгестанти та сольові розчини для носа тощо; див. «Опис етапів медичної допомоги: 4. Лікування грипу (Симптоматичне та патогенетичне лікування)» у наступному номері журналу);
 - пацієнтам з тяжким перебігом грипу призначити антибактеріальні препарати і негайно направити пацієнта на госпіталізацію.

4. Проведення противірусної хіміопрофілактики

Обґрунтування

У випадках, коли не проводилось щеплення проти грипу або коли є підстави вважати, що у даного пацієнта ще не виробився захисний титр антитіл після щеплення, має проводитися противірусна хіміопрофілактика.

Необхідні дії адміністрації:

- адміністрації ЗОЗ забезпечити проведення противірусної хіміопрофілактики працівникам закладу в період спалаху грипу відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу).

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - пацієнтам, які мають високий ризик розвитку ускладнень грипу, в період спалаху грипу призначити противірусну хіміопрофілактику відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу).

5. Направлення в стаціонар

Обґрунтування

Пацієнти з факторами, що можуть свідчити про тяжкий перебіг хвороби (див. «Опис етапів медичної допомоги: 1. Критерії грипу») мають лікуватися в стаціонарі.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - пацієнтів з факторами, що можуть свідчити про тяжкий перебіг хвороби, направляти в стаціонар;
- бажані:
 - інформацію про пацієнтів, яких було направлено на госпіталізацію, в кінці робочої зміни передавати амбулаторії сімейної медицини (АСМ) за місцем проживання пацієнта.

Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) стаціонарну медичну допомогу.

1. Профілактика

Обґрунтування

Основним способом профілактики захворювання на грип є щеплення проти грипу. Щеплені проти грипу мають більші шанси не захворіти на грип або перенести його в легшій формі.

Необхідні дії адміністрації:

- адміністрації ЗОЗ забезпечити обстеження хворих на ГРІ співробітників на вірус грипу; не допускати до роботи хворих на ГРІ;
- адміністрації ЗОЗ перед кожним сезоном грипу забезпечити можливість щеплення своїх медичних працівників;
- адміністрації ЗОЗ забезпечити наявність лікарських засобів для проведення противірусної хіміопрофілактики своїм працівникам у період спалаху грипу, які не отримали щеплення проти грипу в цьому році.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - впродовж сезону грипу дотримуватися проти-епідемічних заходів (своєчасне провітрювання та вологе прибирання приміщень тощо);
- бажані:
 - обстежувати пацієнтів з проявами ГРІ на грип у будь-яку пору року.

2. Діагностика

Обґрунтування

Рання діагностика дає змогу своєчасно розпочати противірусне лікування, що позитивно вплине на перебіг хвороби та перешкодить поширенню вірусу в громаді. Відібраний протягом п'яти днів від початку захворювання матеріал для вірусологічного дослідження з великою імовірністю дасть правильний результат.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - збір анамнезу;
 - фізикальний огляд;
 - додаткові методи обстеження (рентгенографія, загальний аналіз крові, ЕКГ тощо) проводяться з обґрунтуванням у медичній документації;
 - проводити диференційну діагностику з іншими ГРІ;

- проводити специфічну діагностику та інтерпретацію тестів у відповідності до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 4. Вірусологічна діагностика грипу»;
- бажані:
 - бути обізнаним щодо штамів вірусу грипу, що циркулюють у даній місцевості в даний час.

3. Лікування

Обґрунтування

Етіологічне лікування має бути призначене якомога швидше.

В залежності від клінічної ситуації потрібне патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад жарознижувальні) лікування.

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - призначити ліжковий режим упродовж гострого періоду;
 - призначити вживання великої кількості рідини;
 - призначити протівірусні лікарські засоби (інгібітори нейрамінідази);
 - в залежності від ситуації призначити патогенетичне (наприклад оксигенотерапія) та/чи симптоматичне (наприклад, при гарячці — жарознижувальні (окрім ацетилсаліцилової кислоти), при сухому кашлі — протикашльові, при вологому кашлі — відхаркувальні та муколітичні засоби, при нежиті — деконгестанти та сольові розчини для носа тощо) лікування, враховуючи рекомендації, що наведені в пункті «Опис етапів медичної допомоги: 5. Лікування (Симптоматичне та патогенетичне лікування)» (у наступному номері журналу);
 - пацієнтам з тяжким перебігом грипу призначити антибактеріальні препарати.

4. Проведення протівірусної хіміопрофілактики

Обґрунтування

У випадках, коли не проводилось щеплення проти грипу або коли є підстави вважати, що у даного пацієнта ще не виробився захисний титр антитіл після проведення щеплення, має проводитися протівірусна хіміопрофілактика.

Необхідні дії адміністрації:

- адміністрації ЗОЗ забезпечити проведення протівірусної хіміопрофілактики працівникам закладу в період спалаху грипу відповідно до пункту «Опис етапів медичної допомоги: 6. Специфічна профілактика грипу (Хіміопрофілактика)» (у наступному номері журналу).

Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
 - пацієнтам, які мають підвищений ризик захворюти на грип, у період спалаху грипу призначити протівірусну хіміопрофілактику.

Опис етапів медичної допомоги

1. Критерії грипу

Неускладнений грип

Симптоми: гарячка, кашель, подразнення слизової оболонки глотки (фарингіт), риніт, головний біль, біль у м'язах, загальне нездужання, без задишки та утрудненого дихання.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як діарея та/чи блювання, особливо у дітей, однак без ознак зневоднення.

Симптоми прогресуючої хвороби

Ознаки серцево-дихальної недостатності: задишка, утруднене дихання, кровохаркання чи забарвлене мокротиння, біль у грудях, артеріальна гіпотензія. У дітей на користь прогресуючої хвороби може свідчити прискорене чи утруднене дихання, без іншої симптоматики. Ознаки гіпоксії за даними пульсоксиметрії.

Симптоми, що свідчать про:

Ураження з боку центральної нервової системи: порушення чи втрата свідомості, сонливість чи труднощі пробудження після сну; періодичні чи постійні судоми, різка м'язова слабкість чи паралічі.

Реплікацію вірусу, що триває, чи приєднання вторинної бактеріальної інфекції, що ґрунтується на результатах лабораторних досліджень чи на клінічних ознаках (наприклад, тривалість високої гарячки та іншої симптоматики більше ніж три дні, сепсис, стрімке погіршення загального стану).

Швидке зневоднення організму: зниження активності, запаморочення, зниження діурезу, психічна загальмованість.

Ускладнення чи тяжкі форми грипу

Найбільш часті прояви: задишка, утруднене дихання, гіпоксія, ціаноз, зміни з боку центральної нервової системи, рентгенологічні ознаки пневмонії, різке зневоднення чи ознаки вторинних ускладнень, таких як ниркова чи поліорганна недостатність, септичний шок.

Загострення супутніх хронічних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання (хвороба) легень, хронічний гепатит чи ниркова недостатність, діабет чи серцево-судинні порушення, може стати причиною тяжких ускладнень.

Діагноз грипу встановлюється на основі клінічної симптоматики при наявності циркуляції вірусу грипу в громаді. Найбільш чутливим методом, що забезпечує точне та швидке виявлення інфекції, є зворотньо-транскриптазна полімеразна ланцюгова реакція (ЗТ-ПЛР). Експрес-тести на грип можуть давати швидкі результати впродовж 15 хв чи менше, однак має місце відсоток хибнонегативних тестів, що повинно враховуватися. Негативні результати експрес-тестів не мають впливати на лікування та прийняття рішень щодо інфекційного контролю.

2. У кого слід розглядати діагноз грипу

Під час сезону грипу (визначається як період, коли є поширення вірусів у громаді) діагноз грипу слід розглядати незалежно від статусу щеплення у таких пацієнтів:

- імунокомпетентних осіб та осіб з ослабленим імунітетом (як дорослих, так і дітей), у тому числі медичних працівників, пацієнтів з гарячкою і гострим початком;
- осіб з гарячкою і загостренням хронічних хвороб легень;
- немовлят і маленьких дітей з гарячкою без інших ознак або симптомів;
- людей літнього віку із новими або погіршеними симптомами ураження респіраторної системи, у тому числі із загостренням застійної серцевої

недостатності або зі змінами психічного стану, з гарячкою або без неї;

- тяжкохворих осіб з гарячкою або гіпотермією;
- госпіталізованих (дітей та дорослих), які поступили до стаціонару без гарячки і симптомів гострого ураження респіраторної системи, у яких згодом після госпіталізації гостро розвивається гарячка.

У будь-яку пору року грип слід розглядати у осіб (імунокомпетентних та з ослабленим імунітетом) з ГРІ та гарячкою, які епідемічно пов'язані зі спалахом грипу (наприклад, у персоналу ЗОЗ, мешканців або відвідувачів закладів, де є спалах грипу; при побутових та тісних контактах з людьми з підозрою на грип; мандрівників, які повернулися з країн, де можуть циркулювати віруси грипу; учасників міжнародних масових заходів, а також пасажирів круїзних суден).

3. Вагітність та грип

Вагітні в разі захворювання на грип мають підвищений ризик ускладнень. У зв'язку з цим вагітні мають підлягати більш частому спостереженню та лікуванню протівірусними препаратами.

4. Вірусологічна діагностика грипу

Кого обстежувати на підозрюваний грип

Тестування слід проводити, якщо результати можуть вплинути на клінічне ведення або процедури контролю інфекцій (табл. 1). Проте, при інтерпретації результатів клініцисти повинні враховувати чутливість діагностичних досліджень, клінічну картину у пацієнта і наявну інформацію про циркуляцію

Таблиця 1. Особи, яких слід обстежувати на грип

Коли обстежувати	
В сезон грипу	В будь-яку пору року
• В амбулаторних імунокомпетентних осіб будь-якого віку з високим ризиком розвитку ускладнень грипу (див. панель у наступному номері журналу) з респіраторними симптомами і високою температурою впродовж 5 днів після початку хвороби, коли вірус зазвичай поширюється. • В амбулаторних осіб з ослабленим імунітетом будь-якого віку з респіраторними симптомами і високою температурою, незалежно від часу початку захворювання, оскільки особи з ослабленим імунітетом можуть виділяти віруси грипу впродовж від декількох тижнів до місяців. • У стаціонарних осіб будь-якого віку (імунокомпетентних або з ослабленим імунітетом) з гарячкою і симптомами респіраторної хвороби, у тому числі з діагнозом негоспітальної пневмонії, незалежно від часу з початку хвороби. • У людей літнього віку і дітей з підозрою на сепсис або з лихоманкою невідомого походження, незалежно від часу з початку хвороби. • У дітей з високою температурою і респіраторними симптомами, які госпіталізовані для медичної оцінки, незалежно від часу з початку хвороби. • В осіб будь-якого віку, в яких розвивається лихоманка і респіраторні симптоми після госпіталізації, незалежно від часу з початку хвороби. • В імунокомпетентних осіб з гострими респіраторними симптомами і високою температурою без високого ризику розвитку вторинних до інфекції грипу ускладнень з метою отримання даних місцевого спостереження	• У медичних працівників, мешканців або відвідувачів закладу, де є спалах грипу, які звертаються із респіраторними симптомами і високою температурою протягом 5 днів від початку хвороби. • В осіб, які епідемічно пов'язані зі спалахом грипу (наприклад, побутові та тісні контакти людей з підозрою на грип, мандрівники, які повернулися з країн, де можуть циркулювати віруси грипу, учасники міжнародних масових заходів і пасажирів круїзних суден), які звертаються впродовж 5 днів після початку хвороби

вірусу грипу в регіоні. Немовлята можуть поширювати віруси грипу впродовж 10 днів. Особи з ослабленим імунітетом можуть поширювати віруси впродовж декількох тижнів або місяців після зараження. Ідентифікація грипу у госпіталізованих пацієнтів або у пацієнтів з нозокоміальним грипом може сприяти впровадженню заходів контролю інфекції, щоб запобігти і контролювати поширення грипу в лікарнях. Виявлення грипу зменшує недоречне застосування антибіотиків, полегшує протівірусне лікування і знижує тривалість візитів до ЗОЗ, зменшує використання інших лабораторних тестів і витрат на лікування. Проте, при наявності супутньої бактеріальної інфекції, тяжкому перебігу грипу, зумовленому дихальною чи поліорганною недостатністю, показана емпірична антибіотикотерапія.

Зразки, що використовуються для тестів на грип

В імунокомпетентних осіб зразки з ДШ беруть якнайшвидше з початку хвороби, бажано впродовж 5 днів з початку хвороби. Взяття зразків пізніше ніж через 5 днів після початку хвороби може призвести до хибно-негативних результатів через суттєве ослаблення вірусу, особливо у дітей старшого віку і дорослих. Немовлята і маленькі діти часто поширюють вірус грипу протягом 1 тижня. У немовлят та дітей молодшого віку оптимальними зразками є носові аспірати і мазки. У дітей старшого віку і дорослих аспірати і мазки з носоглотки є переважними зразками. Зразки з ротоглотки (наприклад мазки з горла) і зразки мокротиння можуть бути недостатніми для виявлення вірусів грипу людини, але все ще можуть давати позитивні результати.

Особи з ослабленим імунітетом можуть виділяти вірус грипу від декількох тижнів до місяців, навіть без високої температури або симптомів ураження респіраторної системи. Тому взяття зразків з верхніх і нижніх ДШ (наприклад за допомогою бронхоальвеолярного лаважу) протягом 5 днів з початку хвороби все ще може бути корисним для тестування цих осіб на грип.

Зразки з верхніх і нижніх ДШ слід брати у пацієнтів, які перебувають на механічній вентиляції легень, протягом 5 днів після початку хвороби, хоча результати аналізів можуть виявитися позитивними навіть після цього періоду. Зразки з нижніх ДШ включають ендотрахеальні аспірати.

Зразки з ДШ повинні тестуватися на грип якомога швидше після взяття і зберігатися в холодильнику (але не заморожені) в очікуванні результату тесту.

Зразки сироватки в гострій фазі не слід брати з метою діагностики. Для визначення титрів антитіл необхідні парні зразки сироватки гострої фази і фази одужання, але результати не можна отримати своєчасно, тому вони не будуть впливати на клінічне ведення.

Тести на грип

Для впливу на клінічне введення рекомендуються тести на грип, які забезпечують точні й своєчасні результати. **ЗТ-ПЛР** має високу чутливість і є надзвичайно точним для виявлення вірусу грипу А і В в клінічних зразках з ДШ і може забезпечити результати протягом декількох годин, але в багатьох клінічних закладах своєчасні результати не можуть бути доступні. Мультиплексний ЗТ-ПЛР може бути використаний у деяких умовах для виявлення цілого спектру респіраторних вірусних патогенів.

Експрес-тести на антигени є менш точними для виявлення інфекції вірусу грипу в порівнянні з ЗТ-ПЛР або вірусною культурою; таким чином, негативні результати тестів може бути важко інтерпретувати, хоча ці тести можуть дати результати протягом від декількох хвилин до декількох годин. Імунофлуоресценція часто доступна в лабораторіях лікарень і має помірно високу чутливість і високу специфічність в порівнянні з вірусною культурою, але це потребує хорошої техніки збору зразків, наявності флуоресцентного мікроскопу і навченого клінічного персоналу лабораторії. Імунофлуоресцентне фарбування центрифугованих секретів ДШ може забезпечити більш високу чутливість, ніж стандартні прямі флуоресцентні антитіла, непрямі антитіла або експрес-тести на грип. Імунофлуоресцентні респіраторні вірусні набори кількох антигенів, які доступні в деяких закладах, також виявляють віруси парагрипу 1–3, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і людський метаневмовірус.

Комерційно доступні швидкі тести для діагностики грипу широко доступні, прості у використанні, можуть використовуватися в якості тестів на місці спостереження за пацієнтом і можуть надати результати за 10–30 хв. Однак не всі клінічні зразки підходять для експрес-тестів на грип, і також слід дотримуватися інструкції виробника, вкладки в упаковку. Крім того, хоча швидкі тести на грип мають допустимі особливості, їх чутливість варіює від слабкої до середньої у порівнянні з ЗТ-ПЛР або вірусною культурою. Ні експрес-тести на антиген, ні імунофлуоресцентні аналізи не визначають підтип вірусу грипу А. Найголовніше, слід враховувати обмеження інтерпретації результатів (див. «Опис етапів медичної допомоги: 4. Вірусологічна діагностика грипу (Інтерпретація тестів на грип)»).

Традиційно **вірусна культура** (у тому числі одношарова культура) вважається «золотим стандартом» для виявлення інфекції вірусу грипу в людини. Хоча вірусні культури не забезпечують своєчасні результати, вони важливі як джерело вірусологічних даних про характеристики штаму, такі як порівняння антигену зі штамами вакцини грипу і чутливість до противірусних препаратів, які мають важливе значення для лікарів та охорони здоров'я. Результати можуть не бути корисними при прийнятті клінічних рішень, але можуть бути корисними для виявлення інфекції вірусу грипу, коли інші скринінг-тести дають хибно-негативні результати і як підтвердження низки негативних результатів швидких тестів на грип, зокрема, в контексті інституційних спалахів.

Характеристика і докладний аналіз вірусів грипу, виділених упродовж позасезонної активності, особливо важливі для спостереження за здоров'ям громади (для моніторингу антигенного дрейфу, вибору штаму грипу для вакцини, ефективності вакцини проти грипу і появи нових штамів грипу) і можуть також надати можливість діагностування інших вірусів, що можуть мати особливе значення для людей з ослабленим імунітетом. Тестування противірусної чутливості, імовірно, матиме все більше значення з плином часу, але в даний час доступне лише в обмеженому числі референтних лабораторій. Результати тестування противірусної чутливості в даний час не

Таблиця 2. Інтерпретація експрес-тесту на антиген грипу у пацієнтів із грипоподібними захворюваннями

Активність грипу	Позитивне прогностичне значення ^{a,b}	Негативне прогностичне значення ^{b,c}
Дуже низька (літо)	Дуже низьке	Дуже високе
Низька (ранній чи пізній сезон)	Від низького до помірного	Високе
Високий спалах у громаді	Високе	Від низького до помірного
Пік активності	Дуже високе	Низьке

Примітка: ^aпропорція пацієнтів з позитивним результатом тесту серед всіх дійсно хворих на грип. Визначається за формулою:

$$ППЗ = \frac{ПР}{ПР + ХНР} \times 100\%,$$

де ППЗ – позитивне прогностичне значення, ПР – дійсно позитивний результат тесту, ХНР – хибнонегативний результат тесту. ^bВпливає чутливість скринінгового тесту, специфічність і поширеність грипу у досліджуваній популяції; припускається середня чутливість 70–75%, а середня специфічність – 90–95% в порівнянні з вірусною культурою або ЗТ-ПЛР. Чутливість у дітей (70–90%) значно вища, ніж у дорослих (<40% до 60%). ^cПропорція пацієнтів з негативними результатами тесту, серед всіх дійсно не хворих на грип. Визначається за формулою:

$$НПЗ = \frac{НР}{НР + ХПР} \times 100\%,$$

де НПЗ – негативне прогностичне значення, НР – дійсно негативний результат тесту, ХПР – хибнопозитивний результат тесту.

доступні своєчасно, аби зробити свій внесок у клінічне лікування.

Інтерпретація тестів на грип

На результати тестів впливають рівень активності грипу в популяції, що проходить тестування (тобто поширеність), характеристики тесту в порівнянні з «золотим стандартом», імовірність попереднього діагнозу, чи має людина ознаки і симптоми грипу, чи вірус грипу активно розмножується в людині, правильний збір та транспортування зразків і належні процедури тесту. Інтерпретація результатів тесту залежить від прогностичних значень тесту (тобто позитивні і негативні прогностичні значення; табл. 2).

Позитивна і негативна прогностична цінність знаходяться під впливом, насамперед, поширення вірусу грипу в протестованій популяції, чутливості та специфічності тесту в порівнянні із «золотим стандартом». Чутливість і специфічність тесту на грип є фіксованими параметрами, у той час як поширеність циркулюючих вірусів грипу з часом змінюється в будь-якому суспільстві (див. табл. 2). Хибнопозитивні і хибно-негативні результати можливі при існуючих скринінгових тестах, залежно від характеристик тесту, якості зразка, рівня активності грипу в популяції та інших факторів. Наприклад, особи, які отримують живі ослаблені вакцини, забажають тестування на грип незабаром після введення вакцини. Особи, які отримують живі ослаблені вакцини проти грипу, можуть бути носіями вакцинних зразків вірусу у верхніх ДШ впродовж 7 днів після щеплення інтраназально і можуть дати позитивні результати на грип протягом цього періоду.

Продовження — у наступному номері.

Друкується у скороченому вигляді.

Повну версію див. на сайті www.moz.gov.ua

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

CITO TEST INFLUENZA A+B

ШВИДКІ ТЕСТИ

ЯКІСНЕ ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ ВІРУСУ ГРИПУ А та В У МАЗКУ З НОСА



- Застосування згідно Наказу МОЗ України № 499 від 16 липня 2014 р.*
- Не потребує лабораторного обладнання та спеціальних навичок
- Виявляє всі відомі різновиди вірусів грипу А та В

* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям: грип

Для спеціалістів.

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для визначення
кардіомаркерів

тести
для визначення
онкомаркерів

тести
для визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітичні системи
HemoCue, Pima

бактеріостатичні
дренуючі
пов'язки
Hydrofera Blue



ТОВ „ФАРМАСКО”. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
Тел./факс: +38 (044) 537-08-04
www.pharmasco.com, contact@pharmasco.com

Свідоцтво про державну реєстрацію № 13248/2013 від 13.11.2013.

infl.A4_reef_02.2015



Д.м.н., професор
Л.В. Кузнецова

Л.В. Кузнецова, д.м.н., професор,
зав. кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Порівняльна характеристика антигістамінних лікарських засобів левоцетиризину та цетиризину при лікуванні хворих на алергодерматози

Згідно з даними ВООЗ, алергічні захворювання (АЗ) на сьогоднішній день посідають 3-тє місце за поширеністю. Алергічна патологія є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [1, 2, 10, 11]. При цьому її частота у високорозвинених країнах кожні 10 років збільшується вдвічі. Нині до 40% населення земної кулі страждають на алергію.

Відомо, що в різних регіонах України поширеність АЗ становить від 15 до 30%. Нами доведено, що за останні 5 років на Україні спостерігається тенденція до збільшення кількості пацієнтів, які страждають на полінози та алергодерматози. Алергодерматози супроводжують різні АЗ. У 60% хворих на полінози в 40% випадків виникає алергічна кропив'янка, а в 20% — атопічний дерматит (АД).

Кропив'янка або АД — це група взаємопов'язаних проявів, спричинених вивільненням гістаміну з опасистих клітин. Це відбувається внаслідок того, що опасисті клітини шкіри здатні реагувати на зовнішні подразники, відмінні від комплексу алерген-IgE [4, 6, 8, 11].

Таким чином, передбачається, що блокатори H_1 -рецепторів гістаміну мають бути дуже ефективними в ослабленні симптомів кропив'янки. Проте кропив'янку, особливо хронічну, дуже складно лікувати за допомогою антигістамінних препаратів (АГП) перших

поколінь. Часто для ослаблення симптоматики потрібні великі дози найбільш сильнодіючих АГП. Головна причина цього — слабе розповсюдження гістаміну в межах шкіри, що, таким чином, дозволяє накопичуватися йому у високих місцевих концентраціях [2, 7, 9, 10].

Антигістамінна терапія є єдиним способом, який ви-дозмінює реагування організму на алерген.

У процесі проведення антигістамінної терапії збільшується синтез блокувальних IgG-антитіл; зменшується синтез загальних та специфічних IgE-антитіл; відбувається зсув профілю лімфоїдних клітин з Th2 у бік Th1-клітин; підвищується чутливість мембран базофілів та опасистих клітин до гістаміну.

Під час антигістамінної терапії переважна активність Т-регуляторних клітин є алерген-специфічною. Метою антигістамінної терапії є відновлення толерантності шляхом зміни Т-клітинної відповіді з Th2 на Th1 [1, 3, 7, 11].

Метою дослідження була порівняльна характеристика ефективності та безпеки левоцетиризину та цетиризину під час комплексної терапії АД. Для досягнення даної мети ставилися наступні завдання:

1. Фармакокінетика АГП III покоління.
2. Афінність АГП.
3. Ступінь седатії.

4. Оцінити стан імунної системи відібраних пацієнтів до та після лікування, а також у стадії загострення.
5. Проаналізувати системні та гуморальні чинники імунітету пацієнтів.
6. Визначити дозозалежну ефективність.
7. Оцінити динаміку пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії.
8. Оцінити ступінь седації.
9. Оцінити вміст еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) до та після лікування в стадії ремісії та загострення і на основі отриманих даних обґрунтувати вибір найбільш ефективного H_1 -гістаміноблокатора.
10. Намітити перспективи лікування пацієнтів на підставі даних досліджень.

Дослідження проводили на клінічних базах кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Для лікарів та пацієнтів дуже важливою є проблема вибору найбільш ефективних й одночасно безпечних АГП. Тому вимоги до АГП були такі: висока спорідненість до гістамінових рецепторів; швидкий та тривалий ефект; дія на всі механізми розвитку алергічної реакції, а також наявність протизапальних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження у 90 пацієнтів був діагностований АД (кропив'янка та АД) з легким та середнім ступенем тяжкості патологічного процесу, який розвивався на тлі помірно виражених змін показників клітинного та гуморального імунітету й цитокинового профілю, незначного збільшення вмісту IL-4 та підвищення вмісту загального та специфічного IgE. Цим хворим було проведене ретельне імунологічне обстеження з метою підключення в період ремісії антигістамінної терапії. До основної групи (1-ша група АД) увійшло 30 пацієнтів, яким проводили лікування АГП левоцетиризином (Цетрилев).

Левосетиризин — АГП III покоління — є лівообертальним (активним) ізомером цетиризину. Афінітет до H_1 -рецептора у левоцетиризину вдвічі вища порівняно з цетиризином, а також у 30 разів вища порівняно з S-енантіомером декстросетиризину. Крім того, левоцетиризин має у 600 разів вищу селективність до H_1 -рецептора, аніж до H_2 -, H_3 -, α - та β -адренорецепторів, 5HT1A- та 5HT2-, дофамін D2-, аденозин A1- та мускаринових рецепторів [7, 10, 11]. Препарат має маленький об'єм розподілу, забезпечує покращену безпеку внаслідок його найменшого пасажу через гематоенцефалічний бар'єр та низьке зв'язування з мозковими рецепторами. Левосетиризину гідрохлорид (Цетрилев) випускається у формі таблеток по 5 мг № 10 та № 30. Фармакокінетичний профіль препарату левоцетиризин наведено в табл. 1, де представлена фармакокінетика АГП III покоління.

Препарат впливає на гістамінзалежну стадію алергічних реакцій, зменшує міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, запобігає розвитку та полегшує перебіг алергічних реакцій, чинить протиексадитивну, протисвербіжну, протизапальну дію, практично не має антихолінергічної а антисеротонінової дії. Крім того, після всмоктування й розподілу левоцетиризин виявляється в тканинах на клітинних мембранах, а не проникає всередину клітини. Максимальна концентрація левоцетиризину там, де

це необхідно, — безпосередньо в рецепторах гістаміну. Препарат не спричинює сонливості в терапевтичних дозах і не має кардіотоксичної дії, не впливає на калієві канали провідної системи серця та не збільшує інтервал QT на електрокардіограмі, не взаємодіє в печінці з цитохромом P-450, тому у нього немає конкурентної лікарської взаємодії. Відзначається добре поєднання препарату левоцетиризин з антибіотиками, протигрибковими та іншими препаратами, можна застосовувати у пацієнтів із захворюваннями печінки [2, 4, 6, 7, 9, 10].

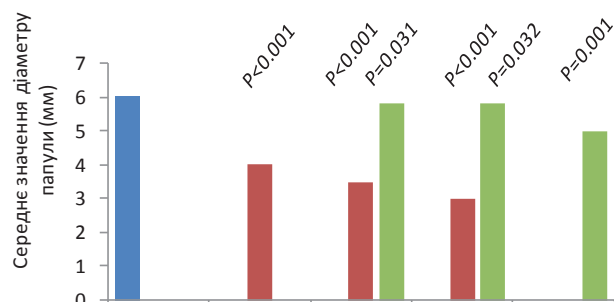
Левосетиризин має також і протизапальні ефекти, які призводять до стабілізації мембрани опасистих клітин, пригнічення секреції прозапальних цитокинів та хемокинів, чинників хемотаксису еозинофілів, експресії молекул адгезії, зниження продукції простагландину D2 та лейкотрієну C4, IgE-залежного виділення гістаміну, зменшення проникності судин. Найвища спорідненість

Таблиця 1. Фармакокінетика АГП III покоління

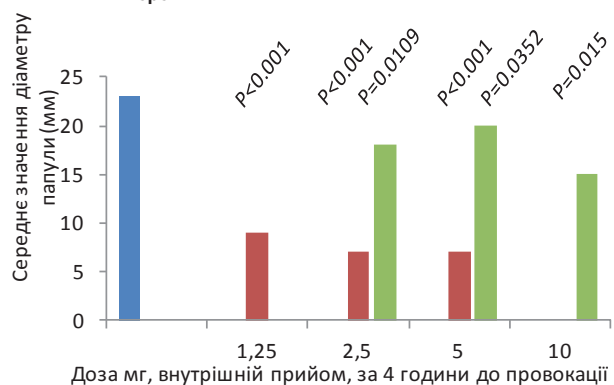
Характеристики	Параметри	Левосетиризин	Цетиризин
Всмоктування	T_{max} (год)	0,9	>3
Розподіл	V_z/F (л/кг)	0,4	49
	Зв'язування з білками плазми (%)	91	82–87
Метаболізм	Метаболіти (у % від дози)	14	Дані відсутні
Виділення	Сеча (%)	85	41
	Кал (%)	3	47

Примітка: T_{max} — час досягнення максимальної концентрації незміненої лікарської сполуки в плазмі; V_z/F — об'єм розподілу під час термінальної фази/біодоступності.

А. Папула



Б. Гіперемія



■ плацебо ■ цетиризин ■ левоцетиризин (Цетрилев)

Рис. 1. Результати пригнічення реакції на гістамін

Таблиця 2. Ступінь седатції

	Здорові добровольці, n=30 (чол)	Левоецетиризин 1,25 мг, n=10 (чол)	Левоецетиризин 2,5 мг, n=10 (чол)	Левоецетиризин 5 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 2,5 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 5,0 мг, n=10 (чол)	Цетиризин 10 мг, n=10 (чол)
Седатція, мм	5,83±1,60	7,46±2,11	10,9±3,05	7,83±2,87	5,79±1,58	5,5±1,13	8,46±2,26
ОПЛ, мм	1,94±0,19	1,9±0,21	2,08±0,26	1,92±0,21	1,52±0,14	2,27±0,22	1,56±0,15

Таблиця 3. Афіність АГП

Діюча речовина	Афіність до H ₁ -рецептора Афіність до мускаринових рецепторів
Левоецетиризин (Цетрилев)	>20 000
Цетиризин	50–125
Фексофенадин	>10 000
Терфенадин	500–3 000
Лоратадин	100–500

до рецепторів препарату левоецетиризин забезпечує не тільки швидкий, але й стабільний терапевтичний ефект.

До 2-ї групи АД увійшло 30 пацієнтів, яким проводили лікування АГП цетиризином; 30 пацієнтів становили контрольну групу практично здорових осіб (донорів крові). Серед обстежених пацієнтів було 47 жінок та 43 чоловіка віком від 18 до 50 років. Під час направлення на лікування у всіх пацієнтів спостерігалась фаза загострення. При цьому у 82% хворих усіх трьох груп були встановлені помірно виражені зміни як у гуморальній, так і в клітинній ланках імунітету. Лікування тривало 14 днів [1, 4, 9, 12].

Були використані наступні методи діагностики:

- імунофлуороферментний метод – для визначення рівня ЕКБ в сироватці крові (IMMUNOCAP 100, Phadia AB). Середні значення ЕКБ у здорових людей значно коливаються з медіаною 10–11 нг/мл. Рівень дискримінанта – 24 нг/мл. Вищезгадані показники залежать від виду використовуваних тест-систем;
- пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії досліджували шляхом індукції реакції введенням під шкіру гістаміну (100 мг/мл) через 4 год після прийому препарату або плацебо; через 10 хв вимірювали діаметри папули та зони гіперемії (рис. 1);
- ступінь седатції оцінювався за допомогою методу 100 мм візуальних аналогових шкал (ВАШ) із діапазоном від «нема седатції» до «значна седатція» через 4 год після прийому препарату (табл. 2);
- тест на моторику.

Результати дослідження та їх обговорення

Фармакокінетичний профіль препарату левоецетиризин можна розглянути в табл. 1, де представлена фармакокінетика АГП III покоління.

Під час досліджень була також вивчена афіність АГП. Дані наведені в табл. 3.

При прийомі левоецетиризину та цетиризу було визначено ступінь седатції у обох групах хворих по 30 осіб (див. табл. 2).

Дослідження показали, що цетиризин та левоецетиризин не впливали на здатність керування транспортними засобами.

Під час проведення тесту на моторику (відхилення від прямої лінії) добровольців просили провести пряму лінію між точками, які розташовані на відстані 10 см одна від одної. Потім найбільші відхилення від прямої лінії вимірювали за допомогою лінійки та порівнювали з такими у здорових пацієнтів. Кожний результат виражали у вигляді середнього значення $\pm$ стандартна помилка середнього результату. Статистична обробка проводилася за допомогою t-тесту Стюдента для парних даних. Через те що було проведено множинне порівняння з єдиним показником для плацебо, проводилася корекція з використанням поправки Бонферроні.

Під час дослідження було вивчено пригнічення шкірної реакції на гістамін у вигляді папули та гіперемії (див. рис. 1), а також вплив левоецетиризину та цетиризу на спричинену гістаміном шкірну реакцію у вигляді папули та гіперемії в умовах *in vivo*. Кожен результат виражений у вигляді середнього значення $\pm$ стандартна помилка середнього результату.

Значущість відмінностей від плацебо обчислена за допомогою t-тесту Стюдента для парних даних. Оскільки було проведено множинне порівняння з єдиним показником для плацебо, корекція за Бонферроні показала, що $p=0,01$ є мінімальним рівнем статистичної значущості.

Дослідження показали, що всі дози левоецетиризину забезпечували більш ніж 50% пригнічення реакції, тоді як жодна з доз цетиризу не зменшувала суттєво гіперемію.

Таким чином, використання одноразових доз кожного препарату в 5 мг дозволило зробити висновок, що левоецетиризин має незаперечну перевагу перед цетиризином. Під час прийому 10 мг цетиризу рівень зниження реакції був меншим, ніж під час прийому найменшої дози левоецетиризину.

У результаті аналізу різних фармакологічних профілів концентрація вільного цетиризу в плазмі через 4 год після прийому була майже у 30 разів нижчою, ніж концентрація левоецетиризину (1 нМ проти 28 нМ).

Нами було вивчено вміст ЕКБ у хворих на алергодерматози.

Виявлено, що рівень ЕКБ був підвищений у 60% обстежених хворих, середнє значення відповідало $26,8 \pm 2,5$ мкг/л, що достовірно ($p < 0,001$) відрізнялося від контрольної групи ($6,8 \pm 0,6$ мкг/л). При цьому в період загострення при легкому перебігу АД рівень ЕКБ був достовірно нижчим ($14,2 \pm 2,4$ мкг/л; $n=27$; $p < 0,05$), ніж при середньотяжкому ($23,6 \pm 3,98$ мкг/л; $n=46$) та тяжкому перебігу ($37,4 \pm 5,1$ мкг/л; $n=86$). Виявлена позитивна кореляційна залежність між показниками кількості CD3+-лімфоцитів та рівнем ЕКБ, при цьому індекс кореляції становив $r=0,37$ ($p < 0,001$). При стиханні гостроти запального процесу через 2–3 тиж на тлі стандартної терапії ($n=40$) відмічено достовірне зниження рівня ЕКБ з $26,6 \pm 4,9$ до $14,78 \pm 3,6$ мкг/л паралельно з нормалізацією кількості CD3+-лімфоцитів.



Алергію, наче лев, подолає ЦЕТРИЛЕВ!

Цетрилев – сильний проти симптомів алергії

Швидкість лева: початок дії через 12 хвилин*

Могутність лева: усуває різні прояви алергії

Пильність лева: попереджує алергічні реакції

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/9079/01/01 від 25.11.13 №1009.

ЦЕТРИЛЕВ: левоцетиризин. 1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг; **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТС R06A E09. **Показання для застосування.** Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та хронічної ідіопатичної кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість, астенія, судороги, парестезія, запаморочення, вертиго, неприємність, тремор, дисгевзія. **Повна інформація про препарат міститься в інструкції до медичного застосування. Виробник.** ФДС ЛТД, Л-121-Б, Верна Індастріал Істейт, Салсет, Гоа – 403 722. Категорія відпуску. Без рецепта.

* У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози, а у 95 % – через 0,5-1 годину.

Слід зазначити, що у хворих зі спочатку підвищеним значенням ЕКБ ($40,4 \pm 6,9$ мкг/л) відмічено зниження рівня ЕКБ на тлі лікування ($19,86 \pm 5,7$ мкг/л) більш ніж удвічі. Рівень ЕКБ залежав від кількості алергенів та рівня сенсibilізації. Так, у хворих із моновалентною сенсibilізацією середнє значення ЕКБ ($12,0 \pm 2,7$ мкг/л) було достовірно нижчим, ніж у хворих із полівалентною сенсibilізацією ($36,6 \pm 4,9$ мкг/л). Виявлена позитивна кореляція між рівнем ЕКБ і рівнем специфічних IgE харчових та побутових алергенів, зокрема з рівнем специфічних IgE до білка коров'ячого молока та курячого яйця відповідно ($r=0,47$; $p<0,05$ та $r=0,37$; $p<0,05$; рис. 2).

Таким чином, рівень ЕКБ залежить від тяжкості та активності запалення у хворих на АД і може бути використаний для об'єктивного контролю ефективності алерген-специфічної імунотерапії, що проводиться.

Висновки

Таким чином, левоцетиризин (Цетрилев) — це ідеальний системний протиалергічний та протизапальний препарат, який виявляє потужний антигістамінний ефект і широку протиалергічну дію.

Отже, якщо наш організм складається з білків тільки лівообертаючої форми, рецептори та вся система метаболізму теж пристосувалися до прийому лівообертальних молекул, то багато лікарських препаратів також мають містити молекули активної речовини тільки лівообертаючої форми [5, 10, 11].

Проведене дослідження свідчить про те, що результати лікування препаратом левоцетиризин позитивні та супроводжуються важливими імунологічними змінами, можливо, пов'язаними зі зниженням алергічної реакції гіперчутливості негайного типу. Після проведеного лікування препаратом левоцетиризину (Цетрилев) спостерігається нормалізація рівня IL-4 в сироватці крові.

Включення левоцетиризину (Цетрилев) у комплексне лікування АД призводить до скорочення термінів перебування в стаціонарі на 80%, покращує якість життя хворих на 50% [1, 3, 6, 9, 10].

Наведені нами дослідження дозволяють повідомити про те, що для пацієнтів з АД доцільно призначати левоцетиризин (Цетрилев), оскільки препарат чинить швидко та виражену протиалергічну дію, пригнічує симптоми алергії впродовж доби, його застосування не залежить від прийому їжі, практично не викликає сонливості, є безпечним при супутніх захворюваннях, не взаємодіє з іншими лікарськими засобами та не порушує звичний ритм життя пацієнта.

Призначення лікарського засобу левоцетиризин (Цетрилев таблетки) при АД призводить до достовірно більш значущого зниження рівня ЕКБ порівняно з хворими, що приймають цетиризин.

Враховуючи, що динаміка рівня ЕКБ є надійним критерієм ефективності лікування при різноманітних

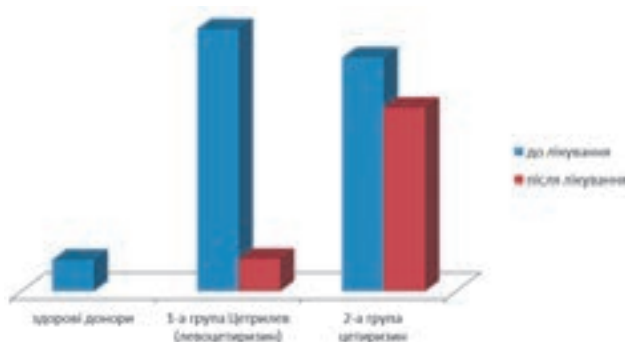


Рис. 2. Рівень ЕКБ у хворих на АД до та після лікування

алергічних станах, зменшення рівня ЕКБ дає змогу вважати левоцетиризин (Цетрилев таблетки) препаратом вибору не тільки при лікуванні АД, але й при бронхіальній астмі, риніті, АЗ очей, середнього вуха, паразитарних та бактеріальних інфекціях, аутоімунних захворюваннях, синдромі хронічної втоми (адже активність еозинофілів тісно пов'язана з виникненням та загостренням патологій).

Левоцетиризин має подвійний механізм дії: антигістамінний (блокада H_1 -гістамінових рецепторів) та протизапальний (зниження рівня ЕКБ та циркулюючих імунних комплексів).

Левоцетиризин діє як на ранній, так і на пізній стадії алергічного процесу.

Література

1. Алергологія / За ред. д.м.н., професора Л.В. Кузнецової. — К., 2008. — 365 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. — К.: Полиграф Плюс. — 3-е изд., 2006. — 482 с.
3. Дранник Г.М. Клінічна імунологія та алергологія. — К.: Здоров'я, 2006. — С. 772–779.
4. Иммунопатология и алергология. Алгоритмы диагностики и лечения / Под общ. ред. Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 112 с.
5. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. — Вінниця: Нова книга, 2006. — 528 с.
6. Клиническая алергология / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Мед-пресс-информ, 2002. — 624 с.
7. Клиническая иммунология и алергология / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана). — М.: Практика, 2000. — 806 с.
8. Клінічна імунологія та алергологія. — Навч. посібник (за ред. член-кор. АМНУ, д.м.н., проф. О.М. Біловола, д.м.н., проф. П.Г. Кравчука, д.м.н., проф. В.Д. Бабалджана, д.м.н., проф. Л.В. Кузнецової). — Харків: Гриф, 2011. — 550 с.
9. Клінічна та лабораторна імунологія. — Національний підручник / За загальною ред. д.м.н., проф. Л.В. Кузнецової, д.м.н., проф. В.Д. Бабалджана, д.м.н., проф. В.М. Фролова. — К.: Полиграф плюс, 2012 — 922 с.: ил.
10. Кузнецова Л.В. та співавт. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології. — Навчальний посібник для лікарів. — 2008. — 37 с.
11. Кузнецова Л.В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування. — Монографія. — К., 2009. — 92 с.

©

Шановні колеги!

Кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика запрошує вас взяти участь у науково-практичній конференції «Проблеми захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у дітей та підлітків», яка відбудеться 17–18 березня 2015 р. у м. Київ.

Кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, що є опорною в Україні з післядипломного навчання, проводить підготовку на передатестаційних циклах лікарів-дерматовенерологів. Крім того, кафедра є єдиною в Україні, яка проводить цикли спеціалізації, передатестаційної підготовки та тематичного удосконалення з дитячої дерматовенерології.

Актуальність конференції визначена необхідністю розширення напрацювання клінічних настанов у дерматовенерології, можливістю обміняти досвідом складання їх в Україні, обговорити найбільш актуальні питання діагностики та лікування захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом, з метою їх адаптації в протоколи.

Програма конференції передбачає доповіді провідних дерматовенерологів України з питань етіології, патогенезу, діагностики та лікування захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у дітей та підлітків, у дорослих із хронічними дерматозами. Надзвичайно актуальними залишаються питання діагностики та лікування захворювань шкіри у дітей і підлітків. У доповідях висвітлюватимуться питання патогенезу, діагностики та лікування псоріазу, atopічного дерматиту, акне, мікозів, спадкових захворювань, новоутворень шкіри, сифілісу, хламідіозу у дітей та підлітків.

На конференції обговорюватимуться найбільш значущі питання дитячої дерматовенерології:

- Діагностика захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у дітей і підлітків.
- Захворювання шкіри у новонароджених.
- Захворювання шкіри у дітей молодшого віку.
- Патологія шкіри у підлітків: діагностика, лікування, профілактика, психотерапія.
- Спадкові захворювання шкіри.
- Вікові особливості захворювань шкіри.
- Косметологія для підлітків.
- Епідеміологія інфекцій, що передаються статевим шляхом, у дітей і підлітків.
- Питання дерматоонкології.

Передбачається обговорення проблеми створення та впровадження клінічних настанов у дерматовенерологічних закладах.

Зав. кафедри дерматовенерології НМАПО, д.м.н.

О.І. Літус

Професор кафедри дерматовенерології НМАПО, д.м.н., професор

Л.Д. Калюжна

**Генеральний інформаційний спонсор –
журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»**

ПЕРЕДПЛАТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональних передплатних агентствах за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Про функції імунної системи в нормі і при патології, алергійні й інфекційні захворювання

Передплатний індекс – **94977**

Періодичність виходу – **10 разів на рік**

Вартість передплати: на рік – 400,00 грн.

на півріччя – 200,00 грн.

Реквізити: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.», 04080 м. Київ, вул. Фрунзе, буд. 14-18, ЄДРПОУ 38391854.

П/р 26000052618283 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк», МФО 320649, або

п/р 26001130413001 у Відділенні «Київська регіональна дирекція» ПАТ «Банк «Київська Русь», МФО 319092.

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com

Шановні читачі!

Нас цікавить Ваша думка щодо інформаційного наповнення журналу: які теми, на Ваш погляд, заслуговують на особливу увагу, яка інформація Вам необхідна для роботи. Будемо вдячні за Ваші відгуки, пропозиції та побажання. Заповнену анкету (або її ксерокопію) надсилайте за адресою:

редакція журналу «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», вул. Світлицького, 35а, м. Київ 04123, або електронною поштою: journal_kiai@id-zu.com



Анкета читача*

П.І.Б.

Місце роботи (назва медичного закладу та відділення)

Спеціальність Посада

Назвіть три найкращі матеріали з цього номера й оцініть їх за 12-бальною шкалою:

1.

2.

3.

Які теми варто висвітлювати в наступних номерах?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Адреса для доставки журналу «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Індекс Область

Район Місто (село)

Вулиця Будинок Корпус Квартира

Телефон E-mail

* Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «KIAI» відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» № 2297-VI від 01.06.2010 р. Також даю згоду на їх використання для отримання від компанії (осіб, пов'язаних з нею, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також внесення моїх персональних даних в базу даних компанії та необмежене в часі їх зберігання.

Підпис

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки
в практику охорони здоров'я України»

15-17 квітня 2015 року



Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Концепту Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністра України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- Концепту LMT

Співорганізатори:



Партнери:



Міжнародні партнери:



Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation



ЕКСПОНЕНТІВ

400

20

КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ

14000

WWW.MEDFORUM.IN.UA

700

ДОПОВІДАЧІВ



Міжнародна виставка охорони здоров'я



Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ,
ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:

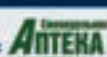
- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний інформаційний
партнер виставки PHARMA EXPO:



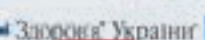
Міжнародні
інформаційні
партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



Офіційні
інформаційні
партнери:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

med@lmt.kiev.ua

+380 (44) 526-94-87

expo@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-92-89

congress@medforum.in.ua

ЦЕТРИН®

Швидка допомога при алергії.*
Будь-де, будь-коли.



- Цетрин діє вже через 20 хвилин*
- Потрібна лише одна таблетка на добу

 DR. REDDY'S



Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Таб 10мг №20 та №30. Таб. РС № UA/6789/02/01 від 01.02.13 №77. Виробник «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою 030131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-Б. Представництво «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед» Тел: +380442075197. Рекламний лікарський засіб призначений для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначений для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування. Таблетки Цетрин протипоказані для застосування у дітей до 6 років. Відпускається без рецепта. В рекламі використано зображення дитини старше 6 років.

* Через 20 хв після разового прийому 10мг, дія спостерігається у 50% пацієнтів, згідно інструкції до медичного застосування.

6ЦЕ-27/02/2015-ОТС

®