

© видання для лікаря-практика



# Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

*Дефіцит субкласів IgG:  
клініка, діагностика, лікування*

*Дермальный синдром  
в аллергологической клинике*

*Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014  
в клиническую практику: интерактивный  
проект Астма-smart-клуб*

*Основні положення настанов  
по веденню хворих з алергією  
до коров'ячого молока*



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



## V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19–21 квітня 2016 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

• Президента України

**Офіційна підтримка:**

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

**Під патронатом:**

• Конфету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

**Організатори:**

Национальна академія медичних наук України НМАПО імені П. Л. Шупика LMT Конфетія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation



КРАЇН << 20 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 350 >> **WWW.MEDFORUM.IN.UA** >> 700 ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 10 000 >> 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

### MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

### PHARMA EXPO

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

### Тематичні напрями Конгресу:

>>> ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ **WWW.MEDFORUM.IN.UA**



3 питань участі у Форумі:  
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16  
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua  
@ congress@medforum.in.ua



# Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

## ЗМІСТ

Подія	VI Міжнародний Медичний Форум .....	5
Актуальна тема	Дефіцит субкласів IgG: клініка, діагностика, лікування Д.В. Мальцев .....	8
Огляд	Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику: интерактивный проект Астма-smart-клуб Л.И. Романюк .....	19
Погляд фахівця	Оптимизация наружной терапии мокнущих форм микоза стоп В.И. Хрущ .....	23
Клінічні випадки	Дермальный синдром в аллергологической клинике Т.В. Бездетко, А.В. Рощенюк, И.А. Чернякова и др. ....	28
Рекомендації	Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» .....	33
	Основные положения наставов по ведению хворих з алергією до коров'ячого молока Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко та ін. ....	41
Нотатки клініциста	Опыт использования дорипенема у детей с онкогематологическими заболеваниями Н.В. Кавардакова, О.А. Рыжак, Ю.Б. Базалук и др. ....	57
Подія	Киевские дерматологические дни 2015: «Фундаментальные аспекты общей дерматологии» .....	60
Оригінальні дослідження	Стан адаптації у пацієнтів з поширеними дерматозами, що коморбідні з полівалентною сенсibiliзацією Е.М. Солошенко, Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко та ін. ....	68



**Вартість річної передплати –  
400 грн.**

Оформити передплату  
на наше видання можна  
у будь-якому відділенні зв'язку  
за каталогом «Укрпошти»  
в розділі «Охорона здоров'я  
України. Медицина».

**Передплатний індекс –  
94977**

### 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

**Засновник**  
Ігор Іванченко

**Керівник проекту**  
Тетяна Артюніна

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

**Генеральний директор**  
Анастасія Чаплиженко

**Шеф-редактор проекту**  
Анна Артюх  
artuykh.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 Артемченко  
(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 20.07.2015 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 © 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**  
03035 м. Київ,  
вул., Механізаторів 2, офіс 409  
Тел./факс: (044) 364-40-12

## Редакційна колегія

### Імунологія, алергологія

**Альошина 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





## VI Міжнародний Медичний Форум

З 15 по 17 квітня 2015 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» проходив VI Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» – головна подія галузі охорони здоров'я України, суспільно важлива платформа для спеціалістів, яка об'єднала потужну науково-практичну програму і насичену експозиційну частину та створила міжнародну платформу для обміну досвідом та підвищення кваліфікації для понад 9000 фахівців охорони здоров'я.

У цьому році, незважаючи на складні часи, Форум відбувся з великим успіхом і не втратив своїх лідерських позицій за кількістю та географією учасників та відвідувачів-спеціалістів, насиченістю науково-практичної та ділової програм, кількістю професійних організаторів та співорганізаторів. Відзначився захід новими напрямками діяльності та результативністю.

Організатори: **Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Компанія LMT.**

Форум пройшов за підтримки Президента України та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я. **Офіційну підтримку** заходу надали Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба України з лікарських засобів, Київська міська державна адміністрація.

Сприяли проведенню заходу **140** медичних асоціацій, громадських об'єднань, соціальних фондів, **15** вищих медичних навчальних закладів, **2** медичні академії післядипломної освіти, **130** спеціалізованих видань України, СНД та зарубіжжя, **350** спеціалізованих Інтернет-ресурсів.

Цього року захід традиційно консолідував **IV Міжнародний Медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», Міжнародну виставку охорони здоров'я MEDICAEXPO, Міжнародну фармацевтичну виставку PHARMAEXPO.** Паралельно відбулася **IV Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo.**

Вітаючи учасників Форуму на церемонії відкриття, Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я **Ольга Богомолець** зауважила, що «Форум свідчить не тільки про те, що українська медицина розвивається, а й те, що ми сьогодні є тим ядром, навколо якого мають відбуватися реформи в охороні здоров'я. Подія має стати місцем, куди в наступні роки зможуть приїздити головні лікарі районних і обласних лікарень, фахівці галузі, щоб ознайомитися зі світовими новинками».

У свою чергу віце-президент Національної академії медичних наук України **Віталій Цимбалюк** привітав присутніх від імені академії та підкреслив: «Академія від самого початку заснування Форуму працює над створенням події та є одним із організаторів, тому що здоров'я нації – надзвичайно важливе питання. Ми завжди проводимо науково-практичні конференції, де знайомимо всіх з науковими здобутками, новинками, які були розроблені в академії».

На переконання ректора Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика **Юрія Вороненка** «Присутність на нашому Форумі такої значної кількості людей, причетних до охорони здоров'я, переконливо свідчить, що сьогодення і майбутнє охорони здоров'я неможливе без медичної науки і освіти. Сьогоднішній захід – конструктивний крок до змін в системі охорони здоров'я».

### **Імпульс для впровадження новітніх науково-практичних розробок у галузь**

Фахівці галузі охорони здоров'я з понад **100** медичних спеціалізацій підвищили рівень кваліфікації, обмінялися досвідом, представили власні дослідження, перейняли останні методи та методики у діагностиці та лікуванні захворювань, долучившись до роботи **IV Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** («Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2015 році», розділ «Конгреси» №3, с.8, затверджений МОЗ та НАМН України).

Серед співорганізаторів: **80** провідних вітчизняних і закордонних медичних та фармацевтичних науково-дослідних осередків: **32** установи НАМН України, **13** кафедр НМАПО ім. П. Л. Шупика, **3** профільні установи МОЗ України, а також українські та зарубіжні асоціації, провідні професійні установи Міноборони України, Мінсоцполітики, вищі навчальні заклади, заклади післядипломної освіти. Спікерами стали **763** видатних вітчизняних та міжнародних фахівців галузі охорони здоров'я.

У програму Конгресу увійшли **62** науково-практичних заходів (симпозіуми, конференції, семінари, круглі столи), **45** майстер-класів, **668** науково-практичних доповідей та лекцій, **10** практичних шкіл. У рамках заходів були представлені актуальні дослідження у лабораторній медицині, медичній радіології, онкології, медицині невідкладних станів, терапії (офтальмології, гастроентерології, кардіології і кардіохірургії, урології, гематології і трансфузіології, неврології), фізіотерапії та реабілітації, хірургії та нейрохірургії, педіатрії, акушерстві та гінекології, епідеміології, клінічній фармакології, загальній фармації та десятках інших напрямків медицини.

Новоспечені **Школа головного лікаря та Спеціальна програма «Дні приватної медицини»** зібрали повні зали керівників та менеджерів медичних закладів, головних лікарів та їх заступників у рамках низки заходів, присвячених тенденціям приватного сектору медицини, актуальним питанням впровадження загальнообов'язкового страхування, останнім законодавчим ініціативам, проблематиці взаємодії зі страховими компаніями, системі управління якістю в закладах охорони здоров'я тощо.

Відбулися вже традиційні науково-практичні заходи, як **Українська лабораторна школа, Українська кардіологічна школа ім.М.Д. Стражеско, Школа ультразвукової та функціональної діагностики, Школа реабілітаційної медицини, Школа екстреної медичної допомоги, Українська школа медсестринства.**

В перший раз на платформі Конгресу спеціалісти мали змогу відвідати **Терапевтичну школу, семінар «Актуальні питання офтальмології» та майстер-класи з урології.**

Події на сході України неминуче вплинули на вітчизняну медицину і визначили пріоритетний напрямок роботи Конгресу. Вперше в Україні, на платформі заходу, під час **Спеціальної програми «Військова медицина»** видатні фахівці галузі охорони здоров'я провели науково-практичні заходи, майстер-класи, з метою навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, які займаються наданням першої медичної допомоги в умовах бойових дій, лікуванням уражень, отриманих під час бойових дій, а також медико-соціальною реабілітацією військових.

22 установи НАМН України представили результати наукових і прикладних досліджень, які будуть впроваджуватися у методичну практику фахівців та допоможуть врятувати життя учасників АТО та постраждалого населення.

Значний інтерес викликали майстер-класи з тактичної медицини ТССС. Лекції, тренінги, відпрацювання окремих елементів надання допомоги пораненим в умовах бойових дій на відкритому просторі відвідали військові лікарі, волонтери, спеціалісти МО України, МВС України, СБУ, ДСНС України та інших установ.

В цілому, у ході численних науково-практичних заходів, засідань позаштатних спеціалістів МОЗ України, головних лікарів та їх заступників, профільних асоціацій та семінар-нарад опорних кафедр НМАПО ім. П. Л. Шупика були розглянуті проблемні питання медицини та шляхи їх вирішення, окреслені стратегічні завдання розвитку галузі охорони здоров'я. Результати роботи Конгресу знайдуть практичне втілення та сприятимуть впровадженню інноваційних наукових розробок у медичну практику.

### **Новітні технології для медицини**

Науково-практичні заходи відповідали тематиці найбільших в Україні виставок – **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO та Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO.**

Експозиційна частина була представлена високоякісним медичним обладнанням, повним спектром медичного інструментарію, товарів медичного призначення для медичних центрів та діагностичних лабораторій. Відвідувачі побачили техніку в дії, ознайомилися з останніми лікарськими препаратами, обрали кращі пропозиції.

На стендах компаній в режимі нон-стоп проходили консультації, майстер-класи. Захід дозволив підвищити впізнаваність бренду, вивести свої товари і послуги на вітчизняний ринок, зміцнити імідж та отримати нові ділові контакти, привернути увагу цільової аудиторії, байерів та інвесторів.

У експозиції прийняли участь **300 учасників. Географія учасників та торгових марок:** Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія.

Генеральний партнер: **Toshiba Corporation.** Серед партнерів-учасників: **Amed, ELEKTA, Esaote, HEACO, ICF Україна, Mindray, RH, Авантіс, АЛТ Україна Лтд, БТЛ-Україна, Вектор-Бест-Україна, Віола Медтехніка, Експерт, ЕМСІМЕД, Мед Ексім, МЕДІО, Поліпромсинтез, Протек Солюшнз Україна, УКР ДІАГНОСТИКА, УМТ+, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ.**

Серед **постійних експонентів:** ВСМ Україна, Bio-rad, DX-Комплекси, АВІС-МЕД, АФС Медичинтехнік, БІОМЕД, Біо Тест Мед, Волсмарт, Діагностичні системи, Здраво, ЗРО «Квант», ЕКСІМКАРГОТРЕЙД, ЕРБА ЛАХЕМА, Інвасервіс, Індар, Інтермедіка, КВО «МЕДАПАРАТУРА», Лабікс, ЛЕДУМ, Медгарант, Медігран, МЕДІКОМ-Україна, Медилайн, МЕДІТОРГ ГРУП, МК «КАРДІО», Медкосвісс, МЕДРАМ, Медтек, Медтехснаб, Модем 1, НВЛ «Гранум», НВП «ВІЛАН», НВП «ХіМеК», НВФ «Альціона», НВФ «Сіместа ВААЛ», ОНІКО, ОСД



Східна Європа, Профімед – Сервіс, Реагент, Рамінтек, Рош Україна, Сканер, СПІКАРД, Такеда Україна, Телеоптик, ТехМедКонтракт, Українська Академія Біологічної Медицини/Heel, УТБ РЕСУРС, ФАРМАСКО, Хелскеа, Фогт Медікал Фертріб Гмбх, Хелсі Стайл та багато інших.

**Новими учасниками** Форуму стали: Вінмедікал, ЛЕКХІМ, Меркатор Медікаль, Медісторе, Оскар-Медікал, СК «ПРОВІДНА», Цептер Україна, ЮТАС та інші.

### Благодійність на Форумі

Компанія LMT, як один із організаторів Форуму та учасник ГО «Всеукраїнський волонтерський рух», допомагає людям, які постраждали внаслідок сьогоденної ситуації на Сході України, зокрема, дітям-сиротам, людям літнього віку, переселенцям, учасникам АТО та інвалідам, сім'ям загиблих. У цьому році організатори виділили людям, які потребують реабілітації, путівки до провідних українських санаторно-курортних комплексів. Від імені Оргкомітету Форуму та Компанії ICF Україна дефібрилятор на потреби військових та постраждалих внаслідок АТО передано БФ «АСАП ЕМС ХОТТАБИЧ».

### Медичний туризм стирає кордони для пацієнтів з усього світу

Відносно новий перспективний напрямок в Україні – медичний туризм продовжує розвиватися відповідно до сьогоденних реалій. До потоку українських пацієнтів додалися постраждалі внаслідок ведення АТО на сході України. Іноземців ваблять природні, лікувальні та оздоровчі можливості України, місцерозташування та відсутність візового бар'єру. Така думка об'єднала учасників єдиної в Україні виставки орієнтованої на практику надання високоякісних медичних та оздоровчих послуг на території України та за її межах – **IV Міжнародної виставки медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo**.

Виставка проходила паралельно з Міжнародним Медичним Форумом та зібрала операторів ринку медичного туризму, професійні агентства та асоціації, туристичні компанії, представників профільних органів влади, менеджерів охорони здоров'я, лікарів-фахівців. Подія сприяла встановленню ділових контактів, обміну досвідом із зарубіжними колегами, налагодженню двосторонньої співпраці.

Серед **75 учасників** експозиції: провідні міжнародні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні заклади, SPA&Wellness курорти **України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, США, Румунії**.

Також під час виставки проходили **семінар та тренінги** для початківців і професіоналів медичного туризму, присвячені програмам стажування лікарів, ефективним моделям побудови бізнесу, секретам залучення пацієнтів, порадам роботи з міжнародними клініками та компаніями, які розвивають напрямок медичний туризм.

**Організатор** Healthcare Travel Expo – Компанія LMT. Виставка відбулася **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту та туризму, МОЗ України, Державного Агентства України та туризму та курортів, НАМН України. **За сприяння** – Інформаційного бюро «Угорський туризм», Польської Туристичної Організації, Представництва Czech Tourism в Україні, Посольства Малайзії в Україні, Торгового відділу Посольства Австрії – ADVANTAGE AUSTRIA, Торгово-промислової палати Куби, Посольства Словацької Республіки в Україні, Американської торговельної палати в Україні, Асоціації лікарів медичного туризму, Громадської Спілки «Українсько-Словенська спілка підприємців», Румунської асоціації медичного туризму. **Міжнародні партнери:** Turkel Fair Organization Inc., Atlas Business Service Ltd, Intersana. **Спеціалізований партнер:** MEDWIO.

### Цифри та факти:

**5169** м<sup>2</sup> експозиційної частини

**300** учасників IMF та **75** учасників НТЕХРО

**Географія експонентів та ТМ:** Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія

**9248** спеціалістів-відвідувачів із **понад 30 країн:**

Австрія, Азербайджан, Англія, Білорусь, Грузія, Данія, Естонія, Ізраїль, Індія, Іспанія, Казахстан, Китай, Литва, Лівія, Македонія, Марокко, Німеччина, Польща, США, Таджикистан, Туреччина, Узбекистан, Чехія та інші.

**80** організаторів та співорганізаторів

**62** науково-практичних заходів

**45** майстер-класів

**668** науково-практичних доповідей та лекцій

**10** практичних шкіл

**До зустрічі на VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» 19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б)!**

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)

[www.htexpo.com.ua](http://www.htexpo.com.ua)



К.м.н.  
Д.В. Мальцев

**Д.В. Мальцев**, к.м.н., заступник директора  
Центр клінічної імунології та алергології  
Інституту експериментальної і клінічної медицини  
НМУ ім. О.О. Богомольця

## Дефіцит субкласів IgG: клініка, діагностика, лікування

Дефіцит субкласів (ДС) IgG – група поширених у популяції імунодефіцитних хвороб, пов'язаних зі зниженням сироваткової концентрації одного або кількох різновидів імуноглобулінів класу G [137]. Хоча частота цих порушень у світі достеменно не відома, ДС IgG вважається однією з найпоширеніших імунних дисфункцій. Марек Якобісяк засвідчує, що дефіцит одного з субкласів IgG має місце принаймні в 25% дітей, які перенесли щонайменше 7 інфекційних епізодів за 1 рік. Однак за результатами нещодавнього рандомізованого дослідження, проведеного Wågström P. зі співавт., частота інфекційних епізодів є недостатнім за валідністю критерієм ДС IgG, оскільки також має значення тяжкість, атипівність і пролонгованість інфекцій, а також розвиток аутоімунних, алергічних і неопластичних ускладнень [176].

Виділяють 4 субкласи IgG, які позначають арабськими цифрами в порядку зменшення їх вмісту в сироватці крові (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; рис. 1). Субкласи різняться структурою константних ділянок,

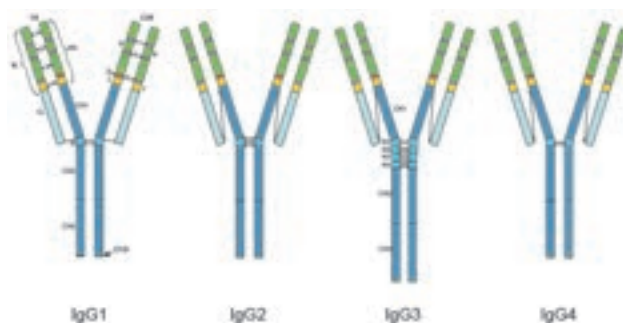


Рис. 1. Структура молекул субкласів IgG людини

специфічністю до антигенів та функціональною активністю (див. таблицю). Клінічна картина дефіциту різних субкласів IgG дещо відрізняється відповідно до їх функціонального призначення. Якщо говорити про послідовність синтезу різних субкласів IgG під час імунної відповіді, то, згідно з останньою моделлю, запропонованою Collins A.M., Jackson K.J.L., при надходженні антигену спочатку виробляються низькоафінні IgE

Порівняльна характеристика субкласів IgG людини (за Vonilla F.A., 2008)

Назва	%	Активний транспорт через плаценту	Активація комплементу	Зв'язування з Fc-рецепторами фагоцитів	Період напівжиття [7]
IgG1	66%	Так (1,47)*	Висока, але нижча, ніж у IgG3	Високоафінне	21 доба
IgG2	23%	Ні (0,8)*	Помірна	Дуже низька афінність	21 доба
IgG3	7%	Так (1,17)*	Найвища	Високоафінне	7 діб
IgG4	4%	Так (1,15)*	Немає	Помірна афінність	21 доба

Примітка: \* співвідношення концентрацій пуповинна кров/материнська кров [58].



та IgG3, що є складовими негайної імунної відповіді, потім – високоафінні IgG1 та IgG2, що забезпечують кліренс середовищ від антигену, і зрештою – IgG4, що нарощують специфічність відповіді і реалізують блокувальний ефект щодо прозапальної активності інших імуноглобулінів [27].

**Етіологія**

Добре відомі сімейні випадки ДС IgG вказують на генетичну основу цих розладів [31, 54, 102, 162]. Oxelius V.A. зі співавт. вивчили вміст субкласів IgG у матерів імуноскомпрометованих немовлят зі стрептококовою септицемією. У 13 з 19 матерів відзначався аналогічний імунодефіцит: 10 із них мали низьку концентрацію IgG2, 9 – IgG1, а 4 – IgG3. Відзначалася вірогідна різниця з контрольною групою здорових осіб [125].

Ці непрямі дані спонукали до проведення поглиблених генетичних досліджень при ізольованому ДС, завдяки яким встановили, що гомозиготні делеції генів константних ділянок імуноглобулінів 14-ї хромосоми є класичною причиною розвитку цього імунодефіциту в людей [90]. Так, Terada T. зі співавт. виявили делеції генів C alpha-1, psi C gamma, C gamma-2, C gamma-4 і C epsilon у пацієнта з дефіцитом IgG2, IgG4, IgA та IgE [164]. Тим не менше, Tashita H. зі співавт. ідентифікували інсерцію 1793insG в 4-му екзоні C gamma-2 у двох пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG2 [163]. Відомі транслокації генів субкласів IgG, що тісно пов'язані з непластичними ускладненнями [77].

Поліморфізми генів константних ділянок імуноглобулінів також можуть обумовлювати розвиток первинного імунодефіциту (рис. 2) [117]. Зокрема, алотип G3(g) є причиною ізольованого дефіциту IgG3 у людей, причому він часто поєднується з алотипом G2(n), що обумовлює комбінування з прихованим дефіцитом IgG2 [96]. У зв'язку з цим Miwa Y. зі співавт. не виявили делецій у структурних генах константної ділянки важких ланцюгів імуноглобулінів при сімейних формах ДС IgG, що вказувало на іншу генетичну природу хвороби [111].

Seidel M.G. зі співавт. показали, що парціальна трисомія 19p13 призводила до комбінованого дефіциту IgG1 і IgG3 у одного пацієнта та вибіркового дефіциту IgM – у іншого (рис. 3) [148]. Zhao Y. зі співавт. описали ізольований дефіцит IgG2 у пацієнта з точковою мутацією гена C gamma-2, що призводила до аномального сплайсингу [180]. Gallina R. зі співавт. у дослідженні за участю пацієнтів з верифікованим дефіцитом IgG4 та їхніх найближчих родичів показали тісну асоціацію цього імунодефіциту і структурного поліморфізму гена IGHC. Експресія алелю HLA-D сприяла розвитку дефіциту IgG4 в таких випадках [46].

ДС IgG може бути генетично детермінованим імунорегуляторним розладом, пов'язаним з утрудненням процесу переключення ізотипів антитіл під час імунної відповіді. Так, Péron S. зі співавт. описали гомозиготну мутацію гена PMS2, яка призводила до порушення переключення класів імуноглобулінів під час імунної відповіді і була причиною ізольованих дефіцитів класів та субкласів антитіл [132]. Капекко Н. зі співавт. виявили у пацієнтів з вибірково дефіцитом IgG транскрипційний розлад у гамма-регіоні переключення ізотипів та гені інтерлейкіну-4 (IL-4) [73]. Відповідно до цього,

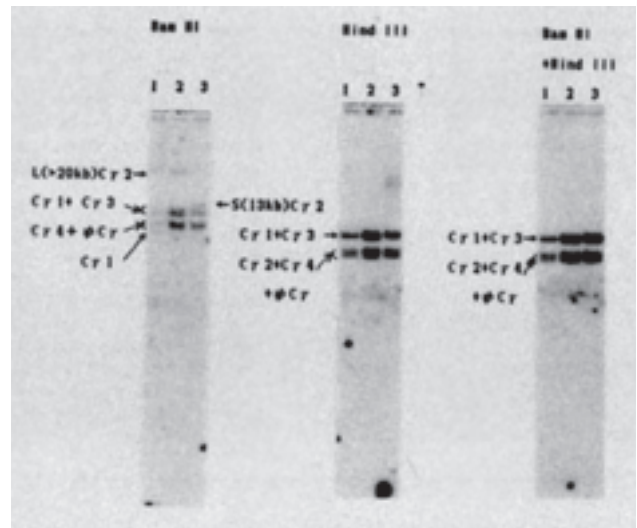


Рис. 2. Поліморфізм генів константних ділянок імуноглобулінів при проведенні гібридизації southern blot у пацієнта з первинним дефіцитом IgG2, IgG4 та IgE (за Ninomiya H. зі співавт.): 1 – людська плацента; 2 – FLEB14-14; 3 – ДНК пацієнта

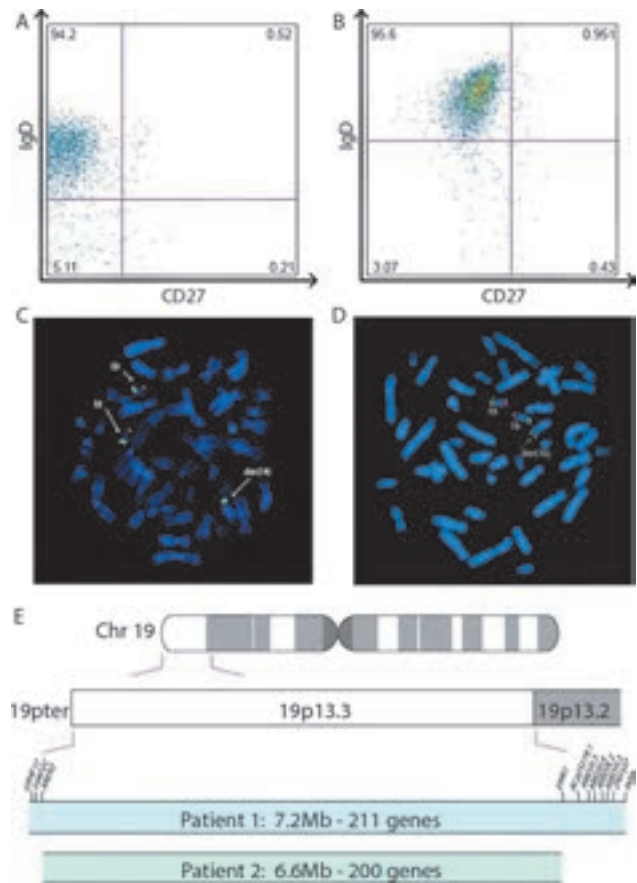


Рис. 3. Парціальна трисомія 19-ї хромосоми у пацієнтів з ізольованим ДС IgG або IgM (за Seidel M.G. зі співавт.)

аналіз northern blot виявив порушення механізму відкриття хроматинової структури в зоні переключення ізотипів константних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів при дефіциті IgA та субкласів IgG [84].

ДС IgG може бути наслідком субкомпенсації транзиторної гіпоімуноглобулінемії немовлят. Nettekull R. зі співавт. описали поступову зміну фенотипу транзиторної гіпоімуноглобулінемії немовлят, що проявлялась хронічною діареєю та 5 епізодами сепсису, до ізольованого дефіциту IgG2 з пом'якшенням клінічної картини і розвитком рецидивного середнього отиту

і пневмоній [115]. ДС IgG може бути проявом субкомпенсованого загального варіабельного імунодефіциту. Так, Aghamohammadi A. зі співавт. встановили, що у родичів пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом у 30% випадків реєструється фенотип дефіцитів класів імуноглобулінів або субкласів IgG, здебільшого – IgG2 та IgG4 [3].

Cunningham-Rundles C. зі співавт. встановили, що алель HLA B38 асоційована з ДС IgG, особливо у разі поєднання цього розладу з дефіцитом IgA [28]. Алелі A\*01-B\*08, A\*02-B\*44 та A\*29-B\*44 тісно зв'язані як з ДС IgG, так і з загальним варіабельним імунодефіцитом, що вказує на спільність походження цих розладів [10]. Куріння може поглиблювати наявний ДС IgG, як це показали в спеціальному дослідженні Pora V. зі співавт. [135].

### Епідеміологія

За даними Kuijpers T.W., у дітей, що страждають на рецидивні респіраторні інфекції, ДС IgG зустрічається в 20% випадків [86], однак поширеність імунодефіциту в загальній популяції залишається неуточненою. Як повідомляють Gallina R. зі співавт., серед італійців ізольований дефіцит IgG4 зустрічається з частотою 1 випадок на 400 мешканців [46].

**У дітей ДС IgG зустрічається частіше, ніж у дорослих, хоча поширеність імунодефіциту серед дорослого населення також є високою.**

Вважають, що чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою. Однак Hanson L.A. зі співавт. встановили, що серед дітей на ДС IgG частіше страждають хлопчики (співвідношення хлопчики:дівчата – 3:1), тоді як серед дорослих імунодефіцит частіше реєструється у жінок (співвідношення чоловіки:жінки – 1:3) [59]. Feldman C. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні не виявили суттєвих відмінностей у клінічних проявах імунодефіциту серед представників білої і чорної раси [43].

Pora V. зі співавт. виявили гуморальний імунодефіцит у 58 із 136 дорослих пацієнтів з рецидивними респіраторними інфекціями. Дефіцит IgA відзначався в 3 випадках, дефіцит IgM – також в 3, тоді як 52 осіб мали дефіцит тотального IgG або субкласів IgG. Найчастіше зустрічався ізольований дефіцит певного субкласу IgG, особливо IgG3 або IgG4, а також помірне зниження концентрації тотального IgG (між 450 і 650 мг/дл) [136].

Stanford E. зі співавт. вивчили поширеність ДС серед 172 дітей з інвазивною пневмококовою інфекцією. Гуморальні імунні порушення виявлені в 11% випадків. Відзначалася кореляція між глибиною дефіциту IgG та кількістю серотипів пневмокока, до яких формувалась непротективна імунна відповідь після вакцинації. Невдачі вакцинації асоціювались з дефіцитом IgG вдвічі частіше, ніж у загальній групі. Було багато випадків субнормальних рівнів IgG або транзиторних порушень, які, однак, призводили до розвитку тяжких клінічних симптомів [155].

Kim J.H. зі співавт. провели ретроспективне дослідження за участю 55 дорослих з первинними імунодефіцитами, діагноз яких був виставлений у період між 1998 і 2009 р. у територіальному медичному центрі Кореї. ДС IgG зустрічались найчастіше і мали місце в 67% випадків. Дефіцит тотального IgG діагностовано

у 20%, IgM – 7%, загальний варіабельний імунодефіцит – в 2% випадків, а X-зчеплена агаммаглобулінемія – ще у 2% випадків. Дефіцити IgG3 та IgG4 зустрічались найчастіше (рис. 4) [80].

Santaella M.L. зі співавт. встановили, що ДС IgG зустрічається щонайменше у 18,5% випадків серед пацієнтів з дефіцитом IgA, тоді як дефіцит манозозв'язувального білка – лише у 3,7% випадків. Додатковий субкласовий дефіцит поглиблював тяжкість інфекції та підвищував ризик розвитку атопії [145]. Водночас, компенсаторна гіпергаммаглобулінемія зустрічається щонайменше в 60% випадків при дефіциті IgA [97].

Vendrell M. зі співавт. показали, що ДС IgG відзначався щонайменше в 11% випадків серед пацієнтів з бронхоектазами невідомого походження. Особливо часто мав місце дефіцит IgG2, що обумовлював аномально слабку відповідь до *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* типу b. Імовірність дефіциту IgG2 становила 58%, якщо в клінічній картині паралельно відзначався рецидивний середній отит [171].

Thakar Y.S. зі співавт. у контрольованому дослідженні за участю 734 пацієнтів з інфекційним синдромом виявили ДС IgG у 38 випадках (5%), що було вірогідно вище, ніж серед 100 здорових осіб контрольної групи [166].

Martinot M. зі співавт. дослідили поширеність дефіциту класів антитіл серед 119 пацієнтів з інвазивними інфекціями, спричиненими *S. pneumoniae* і *H. influenzae*. У 18 випадках відзначалися менінгіти, у 79 – пневмонії, у 22 – інші тяжкі ураження. Гуморальні імунні порушення відзначалися у 37 із 119 пацієнтів (31% випадків). Серед них у 37,8% випадків мав місце дефіцит IgG1 [105].

Stead A. зі співавт., вивчаючи пацієнтів з множинними бронхоектазами, виявили ізольований дефіцит тотального IgG у 3 із 56 пацієнтів. Ще у 13 осіб мав місце ДС IgG, причому ізольований дефіцит IgG4 був найчастішим (9 випадків). Вакцинація демонструвала неможливість вироблення протективного титру антипневмококових антитіл у 1 із 29 випадків, при яких мав місце низький базальний рівень антиполісахаридних антитіл [156].

Ovesen T. зі співавт. виявили ізольовані гуморальні імунодефіцити у 5 із 18 дітей з хронічною посттімпанічною отореєю. Зокрема, тотальний і парціальний дефіцит IgA, дефіцит IgG та дефіцит манозозв'язувального білка. Ще у 8 пацієнтів гуморальні порушення комбінувались

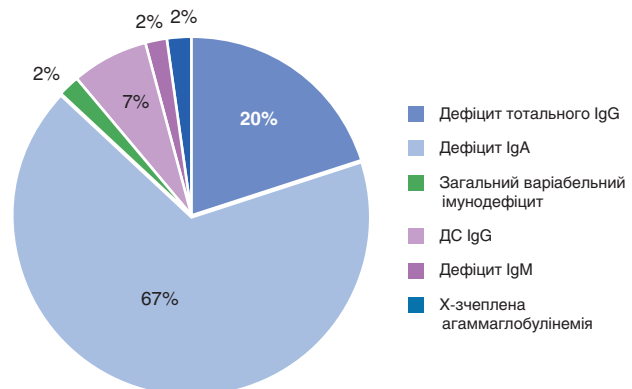


Рис. 4. Структура гуморальних імунодефіцитів у пацієнтів з рецидивними респіраторними інфекціями (за Kim J.H. зі співавт.)



з дефіцитом цитотоксичних Т-лімфоцитів або природних кілерів [123].

Кагаса N.E. зі співавт. показали, що серед дітей з ДС IgG ізольований дефіцит IgG3 трапляється в 77% випадків, комбінований дефіцит IgG2 та IgG3 – в 14%, а ізольований дефіцит IgG2 – в 9% випадків. Основними клінічними проявами були рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонії, гастроентерит та інфекції сечовивідних шляхів. Атопія розвивалася в 15% випадків [74].

Kutukculer N. зі співавт. спостерігали 87 дітей з дефіцитом класів імуноглобулінів і субкласів IgG. Найчастішим варіантом імунодефіциту був парціальний дефіцит IgA в комбінації із дефіцитом IgG3 (41%). Також діагностували ізольований парціальний дефіцит IgA (32%), вибірково-тотальний дефіцит IgA (8%), парціальний дефіцит IgA у комбінації з ДС IgG2-G4 (6%) та ізольований дефіцит субкласів IgG (13%). Показано, що траплялися як транзиторні порушення, котрі зазнавали спонтанної компенсації на тлі профілактичної антибіотикотерапії (50–60%) протягом 50–60 міс, так і прогресуючі форми імунодефіциту, перебіг яких з часом погіршувався (30–40% випадків) [87].

### Класифікація

При ізольованому ДС IgG відзначається зниження сироваткової концентрації одного з різновидів цього імуноглобуліну. Іноді трапляються комбіновані порушення субкласів IgG, здебільшого – дуальні. Найчастішою комбінацією є дефіцит IgG2 та IgG4, хоча можливі найрізноманітніші поєднання. Відомі також поєднані гуморальні порушення, при яких дефіцит одного чи кількох субкласів IgG асоційований з низькою концентрацією інших класів імуноглобулінів, здебільшого IgA, хоча існують повідомлення про зв'язок з дефіцитом IgM, IgE або IgD.

Так, Міва Y. зі співавт. описали в одного пацієнта комбінований дефіцит IgG2 та IgG4, у іншого – поєднане порушення, що включало дефіцит IgG2, IgG4 та IgA, а ще в двох – поєднання дефіцитів IgG2 та IgA [111]. При ширших порушеннях зазвичай говорять про *дисімуноглобулінемію*. При одночасному дефіциті IgG, IgA, IgE і IgD діагностують *гіпоімуноглобулінемію* (<7 г/л), а при зниженні сироваткового вмісту всіх класів імуноглобулінів – *пангіпоімуноглобулінемію* [166]. Часом ДС IgG супроводжується компенсаторною гіперімуноглобулінемією, що може зменшувати прояви інфекційного синдрому, однак асоціюється з вищим ризиком імунозапальних, автоімунних та алергічних ускладнень [172].

За тяжкістю можна розрізнити *тотальні* і *парціальні* ДС IgG, однак надійних критеріїв їх чіткого розмежування не запропоновано. Visitsunthorn N. зі співавт. пропонують діагностувати парціальний дефіцит при зниженні сироваткової концентрації субкласу більше, ніж на 2 стандартних відхилення від нижньої межі норми або на підставі аномально низького співвідношення вмісту конкретного субкласу до тотального IgG. При цьому автори діагностували парціальний ДС на підставі аномального співвідношення у 89,3% випадків, і лише у 12,7% – за низькою сироватковою концентрацією [175].

Можливе стійке і транзиторне зниження сироваткової концентрації субкласів IgG при первинних

імунодефіцитах. В обох клінічних ситуаціях описаний розвиток тяжких симптомів. Так, Ohga S. зі співавт. описали рецидивний пневмококовий менінгіт, гепатит і гнійний артрит у дитини з транзиторним комбінованим дефіцитом IgG2 та IgG4 [118].

Імунодефіцит може бути *первинним* (генетично детермінованим) та *вторинним* (набутиим). Винятком є випадки транслокацій генів імуноглобулінів, спричинені вірусом Епштейна–Барр, наприклад, у разі лімфоми Беркітта, при яких формується генетично детермінований набутий ДС IgG [192]. Вторинний дефіцит може бути проявом іншої хвороби. Так, дефіцит тотального IgG зустрічається при міотончній дистрофії [143], дефіцит IgG2 – при серпоподібноклітинній анемії [114], а дефіцит IgG4 – при синдромі Ротмунда–Томсона [85]. Різні варіанти ДС можуть відзначатися при синдромі Кабуки [61] та гемохроматозі, обумовленому гомозиготною мутацією HFE C282Y [9].

Крім того, ДС може бути компонентом іншого імунодефіциту з ширшим фенотипом, наприклад синдрому Луї–Барр або дефіциту молекули CD19 [174]. Однак можливі випадкові комбінації незалежних імунних дисфункцій, особливо якщо ті часто зустрічаються у популяції. Зокрема, Resman F. зі співавт. описали некротичний міозит і септичний шок, спричинений *H. influenzae* типу f, у пацієнта з дефіцитом IgG3 та маноозов'язувального протеїну [141].

Іноді до вторинного імунодефіциту призводять антиконвульсанти. Так, карбамазепін може спричинити вторинний дефіцит IgG1 і IgG2 [50], фенітоїн – IgG2 та IgG4 [65], а зонізамід – дефіцит IgG2 та IgA [103]. Крім того, протизапальний препарат сульфасалазин може зумовлювати поєднаний дефіцит IgG2 та IgA [91].

Дефіцит IgG2 часом розвивається внаслідок спленектомії, однак Kavanaugh A.F., Huston D.P. описали парадоксальне зникнення передіснуючого дефіциту IgG2 після видалення селезінки з приводу портальної гіпертензії і гіперспленізму [76]. Спленектомія може сприяти декомпенсації прихованого ДС [41]. Scoular A. зі співавт. описали дефіцит IgG2 і пов'язану з цим бактеріємію, зумовлену *Fusobacterium nucleatum*, у ВІЛ-інфікованого пацієнта з нормальною кількістю CD4+ Т-лімфоцитів [147]. Вторинний ДС IgG розвивається при хронічному лімфолейкозі, визначаючи розвиток бактеріальних ускладнень при цьому новоутворенні [44], однак слід враховувати і зворотній зв'язок – розвиток лімфопроліферативних пухлин у пацієнтів з первинним ДС IgG [77]. Вважають, що перитонеальний діаліз може спричинити вторинний ДС IgG [146], однак результати нещодавнього дослідження встановили, що саме дефіцит IgG2 і призводив у більшості випадків до ниркової недостатності внаслідок розвитку інфекційних та автоімунних уражень, що зумовлювало потребу в діалізі [79].

Слід враховувати, що іноді ізольований ДС IgG може супроводжуватися прихованим дефіцитом специфічних антитіл різних класів. Так, Van Kessel D.A. зі співавт. виявили серед 24 пацієнтів з дефіцитом IgG1 щонайменше 9 випадків дефіциту продукції специфічних IgG2 або IgA у відповідь на пневмококову вакцину, хоча загальні сироваткові рівні цих імуноглобулінів були нормальними [168]. Більше того, Lacombe C. зі співавт. описали 3 випадки трансформації ізольованого дефіциту IgG1 у дефіцит IgG2 [88].

### Клінічні прояви

ДС IgG обумовлює розвиток клінічних симптомів інфекційних, алергічних, аутоімунних і неопластичних уражень у людей. Загалом, тяжкість стану пацієнтів різниться у разі поєднаних, комбінованих та ізольованих порушень, однак ці відмінності можуть не справджуватися в конкретних випадках.

**Поєднані форми.** Якщо ДС IgG поєднується з парціальним або тотальним дефіцитом IgA, то зазвичай формуються тяжчі клінічні прояви, ніж при ізольованому ДС [29]. Так, Kutukculer N. зі співавт. виявили такі клінічні прояви поєднаних форм імунodefіциту: рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів (76%), пневмонія (14%), гострий гастроентерит (3%), інфекції сечовивідних шляхів (3%), синусит (2%) і гострий середній отит (2%). Атопія траплялася в 24% випадків (n=87) [87].

DeVaets F. зі співавт. виявили гуморальний імунodefіцит серед дітей з хронічним бронхітом у 85% випадків. 9 (17%) пацієнтів мали дефіцит IgG2, 9 (17%) – IgG3, а 20 (38%) осіб – дефіцит IgG4. Ще 9 (17%) дітей страждали на дефіцит IgA, а 8 (15%) – на комбінований ДС IgG. Відзначалася вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою, яку склали здорові діти. Виявлено кореляцію між глибиною імунodefіциту і тяжкістю інфекційних проявів [33].

Saleem T. зі співавт. описали дефіцит IgA, IgG2 і IgG4 у 17-річної пацієнтки з анамнезом рецидивних бактеріальних інфекцій, у тому числі туберкульозу. Численні курси антибіотиків не зменшили кількості рецидивів інфекцій. Найчастішими проявами були: пневмонія, гастроентерит та максиллярний синусит. Чотири рази вона успішно приймала внутрішньовенно імуноглобулін при загостренні стану, однак тривалої імуноглобулінотерапії не проводили. Через 5 років у неї розвинулася неходжкінська лімфома [144].

Ideura G. зі співавт. описали дефіцит IgM та IgG4 у 37-річної пацієнтки з рецидивною бронхопневмонією та фіброепітеліальним поліпом у бронху. Згодом у неї розвинулася алергічна системна еритема у відповідь на антибактеріальні препарати. Відзначалося зниження кількості CD20+ -В-лімфоцитів та відсутність В-клітин пам'яті [62]. Натомість Pengersaa K. зі співавт. повідомили про хронічний лямбліозний ентерит у 15-річного пацієнта з дефіцитом IgM та IgG4 [131]. Ninomiya H. зі співавт. повідомили про рецидивні пневмонії (рис. 5) та множинні бронхоектази легень (рис. 6) у пацієнта з поєднаним дефіцитом IgG2, IgG4 та IgE, зумовленим поліморфізмом генів константних ділянок імуноглобулінів.

**Комбіновані порушення.** Одночасний дефіцит кількох субкласів IgG призводить до дещо слабших клінічних проявів у порівнянні з поєднаними порушеннями, які, однак, зазвичай тяжчі, ніж при ізольованих дефіцитах. Слід враховувати, що тяжкість симптомів обумовлена не тільки глибиною імунodefіциту, але й реалізацією компенсаторних механізмів. De Gracia J. зі співавт. виявили ДС серед пацієнтів з множинними бронхоектазами в 48% випадків: 19 – дефіциту IgG2, 2 – дефіциту IgG3, 3 – дефіциту IgG4 і 7 – комбінованих порушень. При цьому в усіх осіб відзначалося зростання сироваткової концентрації тотального IgG, IgG1 і IgA [30]. Klingebiel T. зі співавт. описали пневмонію, спричинену *Chlamydia trachomatis*, у пацієнта з ДС IgG2 та

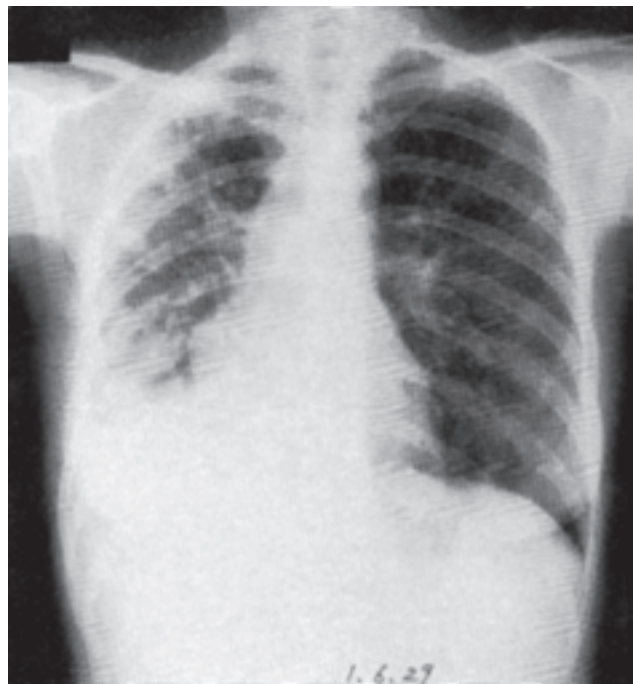


Рис. 5. Рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) в прямій проекції, що демонструє ознаки правобічної пневмонії у пацієнта з первинним дефіцитом IgG2, IgG4 та IgE (за Ninomiya H. зі співавт.)

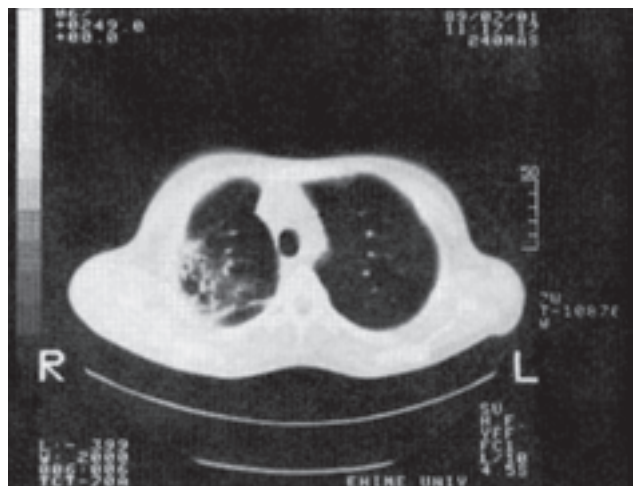


Рис. 6. КТ ОГК у горизонтальній проекції, що візуалізує ознаки бронхоектазів у правій легені у пацієнта з первинним дефіцитом IgG2, IgG4 та IgE (за Ninomiya H. зі співавт.)

IgG4. Ускладненням був пневмоторакс, що потребував виконання хірургічного втручання. Дитина також страждала на імпетиго [82].

**Ізольовані форми дефіциту.** У таких випадках частіше відзначають асимптомні варіанти перебігу хвороби, ніж у разі поєднаних і комбінованих порушень, оскільки має місце менша за глибиною імунна недостатність і ширші можливості для компенсації імунodefіциту. Kim J.H. зі співавт. вивчили структуру клінічних проявів ізольованого ДС IgG у дітей. Виявилось, що бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів зустрічалися в 76% випадків, а інфекції множинної локалізації, у тому числі ураження сечовивідних шляхів і коліт, – в 11% випадків. Бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) і декілька аутоімунних хвороб також зустрічалися серед цих пацієнтів (рис. 7) [80].

Feldman C. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні показали асоціацію ізольованого ДС IgG з



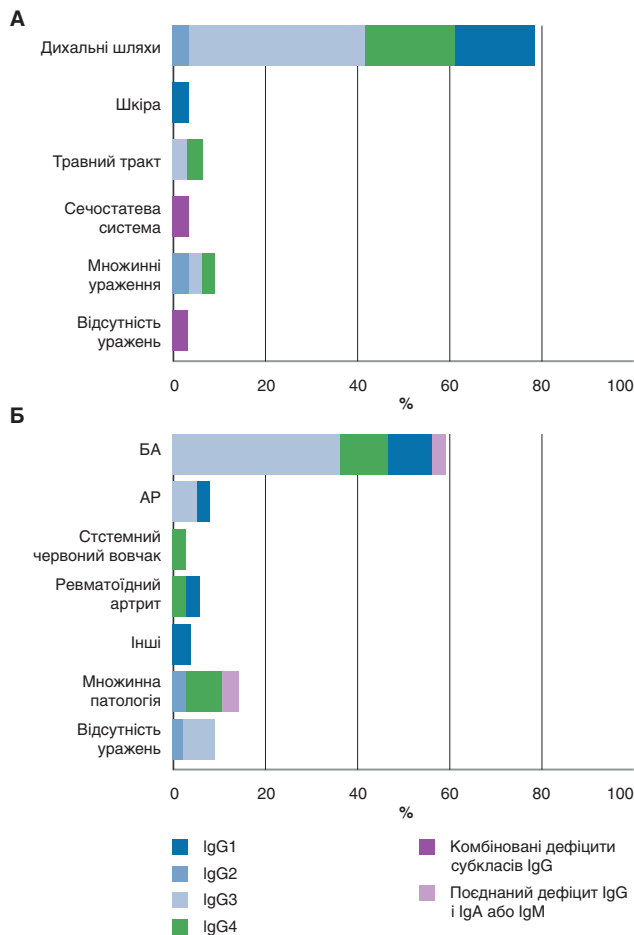


Рис. 7. Структура клінічних симптомів у дорослих пацієнтів з ізольованим, комбінованим і поєднаним ДС IgG (Kim J.H. зі співавт.)

рецидивними респіраторними інфекціями, атопією та бронхоектазами у дорослих пацієнтів [43]. Faller J.P. зі співавт. продемонстрували асоціацію ДС IgG і фульмінантної форми менінгококової пурпури [40].

Barton J.C. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні за участю 212 дорослих показали тісну асоціацію ДС IgG і оперізувального герпесу. У таких пацієнтів аномально часто відзначалися алелі HLA-A\*01 та B\*08. Протягом 7,5 року спостереження частота рецидивів оперізувального герпесу в пацієнтів з ДС IgG була в 5 разів вища, ніж у імунокомпетентних осіб [8, 12].

Рора V. продемонстрував зв'язок ДС IgG, так само як і загального варіабельного імунодефіциту, з епізодами обструкції дихальних шляхів у дорослих, які розвиваються на тлі рецидивних респіраторних інфекцій (n=42) [135].

**Тотальний IgG.** Під дефіцитом тотального IgG розуміють паралельне зниження сироваткової концентрації всіх субкласів за умови нормального вмісту інших ізотипів імуноглобулінів. Може бути субкомпенсованою формою загального варіабельного імунодефіциту. Зумовлює неінформативність серологічних тестів при діагностиці інфекцій. Johnston S. L. зі співавт. описали рецидивні шкірні і пульмональні інфекції, нефротичний синдром, цукровий діабет 1-го типу у дорослого пацієнта з тотальним дефіцитом IgG. У сечі не виявляли молекули IgG, тому втрата IgG через нирки була включена. Досягнута компенсація клінічного стану завдяки внутрішньовенному імуноглобуліну [67]. Pardillos

Tomé A. зі співавт. описали класичну саркому Капоші, зумовлену вірусом герпесу 8-го типу, у пацієнта з ізольованим дефіцитом тотального IgG [128].

**Дефіцит IgG1.** Цей субклас розпізнає переважно білкові антигени і складає основу пулу тотального IgG у сироватці крові людини. Клінічні прояви ізольованого дефіциту IgG1 можуть нагадувати загальний варіабельний імунодефіцит. Зазвичай відзначається зниження рівня тотального IgG у сироватці крові, тому цей імунодефіцит можна виявити в рутинній імунограмі. Частіше за інші ДС поєднується з дефіцитами інших ізотипів антитіл. Деякі автори вважають дефіцит IgG1 різновидом загального варіабельного імунодефіциту [112].

Lacombe C. зі співавт. верифікували дефіцит IgG1 в 119 випадках серед 3 005 пацієнтів. Клінічні симптоми у вигляді рецидивних бактеріальних інфекцій відзначалися в 83,2% випадків. Також реєструвалися атопічний дерматит (АД), природжені вади серця та аутоімунні розлади, однак найчастіше виявляли БА (кожен п'ятий пацієнт). У більшості випадків відзначалися сімейні форми імунодефіциту [88]. Van Kessel D.A. зі співавт. повідомили про 24 випадки м'якого ізольованого дефіциту IgG1. Основними клінічними проявами були рецидивні бактеріальні синюїти і пневмонії (рис. 8) [168].

Kallio-Laine K. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували, що сироваткова концентрація IgG1 була нижчою (p = 0,009), а частота виявлення ізольованого дефіциту IgG1 – більшою (p < 0,001) у пацієнтів з рецидивним менінгітом Молларе, спричиненим вірусом простого герпесу 2-го типу, у порівнянні з контрольною групою. Ризик нового епізоду менінгіту зростав зі зниженням концентрації IgG1 (показник інциденту 2,05). Експресія алелей HLA-DRB1\*01 і -B\*27 була асоційована з дефіцитом IgG1 і високим ризиком нейроінфекції [70].

Hassett J. зі співавт. описали рецидивний ентероколіт, спричинений *Clostridium difficile*, у пацієнта з дефіцитом IgG1 [60].

**IgG2.** Ці антитіла виробляються проти полісахаридних антигенів, тому в пацієнтів з дефіцитом IgG2

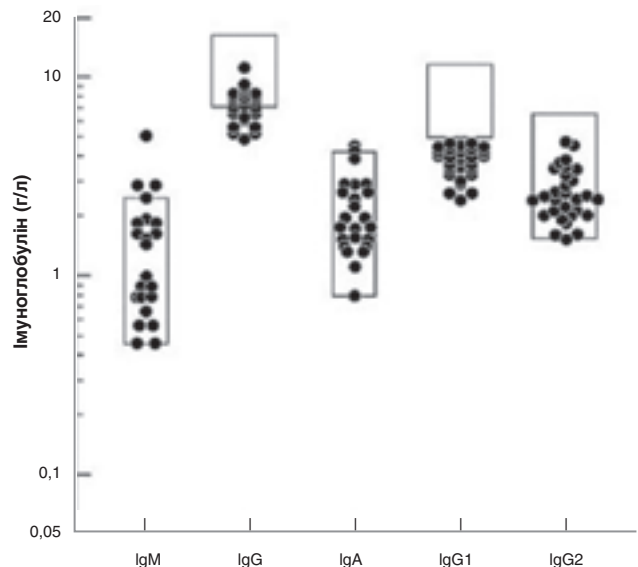


Рис. 8. М'які форми ізольованого дефіциту IgG1 у пацієнтів з рецидивними бактеріальними синюїтами і пневмоніями (за van Kessel D.A. зі співавт.)

знижується резистентність передусім до *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, що створює подібність з дефіцитом специфічних антитіл [64]. Це найчастіша форма ДС IgG у дітей.

Shackelford P.G. зі співавт. виявили дефіцит IgG2 в 7 випадках серед 30 дітей з рецидивними бактеріальними інфекціями, у тому числі бактеріальними синуїтами, пневмоніями та пневмококовим менінгітом [150], хоча Beck C.S., Heiner D.C. ідентифікували цю імунну дисфункцію лише в 4 з 422 пацієнтів з тяжкими синупульмональними інфекціями [15]. Inoue R. зі співавт. описали дефіцит IgG2 у поєднанні з дефіцитом продукції гамма-інтерферону [63]. Gordon C.L. зі співавт. у когортному дослідженні з використанням мультіваріативного аналізу показали тісну асоціацію тяжких форм грипу, спричиненого штамом H1N1, з ізольованим дефіцитом IgG2 [51]. Escobar-Pérez X. зі співавт. описали 4 випадки бактеріального менінгоенцефаліту, викликаного *S. pneumoniae* та *H. influenzae* типу *b*, у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG2. Показана користь від внутрішньовенного застосування імуноглобуліну в таких випадках [38]. Gottsegen D.N. зі співавт. описали розвиток пневмококового остеомієліту [53], а Bass J.L. зі співавт. — рецидивної менінгококкемії у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG2 [13].

**IgG3.** Цей субклас IgG проявляє специфічність до білкових антигенів, тому при його дефіциті знижується резистентність насамперед до *Streptococcus pyogenes*, що експресує M-протеїн, та *Moraxella catarrhalis*. Це найчастіша форма ДС IgG серед дорослих. Зазвичай розвиваються хронічні стрептококовий тонзиліфарингіт та бронхіт, зумовлений моракселою. Також знижена резистентність до вірусних агентів, які містять багато білкових антигенів, що є особливістю імунодефіциту.

Visitsunthorn N. зі співавт. показали, що ізольований дефіцит IgG3 зустрічається у 56,4% випадків серед тайських дітей з ДС IgG. Клінічний дебют припадав на період від народження до 5 років. Основним клінічним проявом був рецидивний бактеріальний синуїт, який траплявся у 83,6% випадків [175].

Oxelius V.A. зі співавт., вивчаючи структуру дефіциту IgG3, діагностували ізольовану форму дефіциту IgG3 в 59,5% випадків серед 313 пацієнтів. Крім того, в 36,5% випадків мав місце комбінований дефіцит IgG1 та IgG3, а ще в 5% — IgG2 та IgG3. Пацієнти з ізольованим дефіцитом IgG3 страждали на рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіти, бронхопневмонії та БА. Особи з комбінованим дефіцитом IgG1 та IgG3 частіше хворіли на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і пневмонії. Крім того, у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG3 відзначали непоодинокі випадки цукрового діабету 1-го типу, пурпури Шенлейна–Геноха, рецидивної інфекції, спричиненої вірусом герпесу 1-го типу, і бешихи. Цікаво, що у деяких родичів пацієнтів з дефіцитом IgG3 відзначався загальний варіабельний імунодефіцит та дефіцит IgA, що вказує на спільність походження цих розладів [124].

Yeharoglu A. зі співавт. описали рецидивний бактеріальний менінгіт у 6-річного хлопчика з ізольованим дефіцитом IgG3 [170]. Abrahamian F. зі співавт. показали асоціацію ізольованого дефіциту IgG3 з рецидивними бактеріальними респіраторними інфекціями, AP

і БА [2]. Snowden J.A. зі співавт. повідомили про ізольований дефіцит IgG3 у 35-річної пацієнтки з рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів, синуїтами і генералізованою лімфаденопатією. Продемонстрована компенсація стану після призначення внутрішньовенного імуноглобуліну [153]. Armenaka M. зі співавт. в контрольованому дослідженні виявили асоціацію дефіциту IgG3 з хронічним рефрактерним синуїтом у людей [7].

Mitsui H. зі співавт. повідомили про розвиток хронічної активної інфекції, зумовленої вірусом Епштейна–Барр, яка проявлялася рецидивними оральними і генітальними виразками, некротичними папулами на обличчі, спалахами високої температури тіла та індурованою еритемою на шкірі тулуба. Показана користь від комбінованої терапії з використанням внутрішньовенного імуноглобуліну та альфа-інтерферону [110]. Linde A. зі співавт. описали серію випадків реактивованих інфекцій, спричинених вірусом Епштейна–Барр і вірусом герпесу 6-го типу, у пацієнтів з дефіцитом IgG3. Автори показали, що клінічно маніфестне ураження розвивається лише в тому разі, коли в контексті дефіциту загального IgG3 відзначається дефіцит специфічних IgG3 до вірусу. Паралельно з цим нерідко мав місце дефіцит IgG2 до полісахаридних антигенів при нормальному загальному пулі IgG2, що пояснює тісну асоціацію вірусу Епштейна–Барр зі стрептоковою інфекцією у деяких хворих [96]. Snowden J.A. зі співавт. описали рецидивний ентеровірусний серозний лімфоцитарний менінгіт у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgG3 [152]. Kallio-Laine K. зі співавт. описали серію випадків часто рецидивуючого лабіального герпесу, спричиненого вірусом простого герпесу 1-го типу, у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG3 та комбінованим порушенням, що охоплювало дефіцит IgG1 і IgG3 [71].

Maes M. зі співавт. повідомили про синдром хронічної втоми і транслокацію ендотоксинів грамнегативних бактерій через стінку кишечника у 13-річної дівчинки з вибірковою дефіцитом IgG3 [107]. Ambrozic J. зі співавт. повідомили про рецидивний бактеріальний сепсис та серонегативний олігоартрит у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgG3 [5].

**IgG4.** Ізольований дефіцит цього субкласу часто має безсимптомний перебіг у зв'язку з малою нормальною концентрацією IgG4 в сироватці крові, що обумовлює широкі можливості для компенсації. Імуноглобулін має протизапальні властивості і у разі atopії виступає в ролі блокувального антитіла. Moss R.B. зі співавт. виявили ізольований дефіцит IgG4 в 17% випадків серед дітей з рецидивними респіраторними інфекціями, що становило різкий контраст з контрольною групою, до якої увійшли здорові діти (n=250). Додатковими клінічними проявами були АД, БА, рецидивний гастроентерит [113]. Rawat A. зі співавт. описали ізольований дефіцит IgG4 у дитини з бронхоектазами, зумовленими частими випадками бактеріальних бронхопульмональних інфекцій [139]. Раніше повідомляли про розвиток хронічної діареї і рецидивного лямбліозу при дефіциті цього субкласу. Ravone P. зі співавт. показали, що у пацієнтів з синдромом Дауна ішемічний інсульт асоційований з дефіцитом IgG4, що пов'язали зі зниженою резистентністю до *Mycoplasma pneumoniae* і *Streptococcus oralis* [130].



Karaman O. зі співавт. виявили ДС в 31,6% випадків серед немовлят зі свистячим диханням, причому переважно відзначався дефіцит IgG4 [75]. Castro R. зі співавт. описали тяжкий зовнішній отит і мастоїдит у дитини з ізольованим дефіцитом IgG4. Пацієнту виконано декілька мастоїдектомій і пластичних операцій з приводу рецидивів інфекційного ураження. Резидуальним дефектом було зниження слуху з іпсилатерального боку [25].

Levendoglu F. зі співавт. повідомили про спінальний епідуральний абсцес з прогресуючою параплегією у 16-річного пацієнта з ізольованим дефіцитом IgG4 [94].

**Автоімунні прояви.** У пацієнтів з ДС IgG може розвиватися цукровий діабет 1-го типу і пурпура Шенлейна–Геноха [124], первинний біліарний цироз [161], автоімунна тромбоцитопенічна пурпура [164], тироїдит Хашимото і гемолітична анемія [47], комбіновані автоімунні цитопенії [41], синдром Евана [173]. Зокрема, Rahiminejad M.S. зі співавт. виявили ДС IgG у 11% випадків серед пацієнтів з автоімунною тромбоцитопенічною пурпурою [138]. Про асоціацію з цим автоімунним розладом повідомляли також Shackelford P.G. зі співавт. [150]. Натомість Villiger P.M. зі співавт. описали синдром Евана у дорослого пацієнта, що страждає на комбінований ДС IgG2 та IgG4 [173].

Suyama K. зі співавт. описали розвиток системного червоного вовчачка (СЧВ) у пацієнта з поєднаним дефіцитом IgA та IgG2, причому автоімунне ускладнення призвело до поглиблення імунної дисфункції до фенотипу загального варіабельного імунодефіциту [160]. Tamura A. зі співавт. повідомили про розвиток СЧВ у пацієнта з сімейним дефіцитом IgG2 і IgG4. У дитини розвинулася тампонада серця у зв'язку з ексудативним перикардитом [162]. Düzgün N. зі співавт. описали розвиток у 31-річної пацієнтки з дефіцитом тотального IgG спочатку СЧВ, а потім – екстрапульмонального туберкульозу з ураженням шкіри, суглобів та менингеальних оболонок мозку [36]. Kamei K. зі співавт. повідомили про 2 випадки автоімунного імунокомплексного ураження нирок у пацієнтів з ДС IgG. У першому випадку мав місце дефіцит IgG2, IgG3 і IgG4. У нирках виявляли депозити, представлені IgG1. Було встановлено діагноз мембранозної нефропатії. У другому випадку виявили діагноз дефіциту IgG2 та IgG4. Мали місце депозити з IgG1 та IgG3. Був встановлений діагноз мембранопроліферативного гломеруло-нефриту [72].

Hassani R.T. зі співавт. описали розвиток спочатку неспецифічного виразкового коліту, а потім – автоімунного васкуліту сітківки у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgG1. Паралельно пацієнт страждає на рецидивні бактеріальні інфекції [59].

Venuta A. зі співавт. повідомили про гіпергаммаглобулінемічну пурпуру у 12-річної пацієнтки з ізольованим дефіцитом IgG2 і анамнезом частих інфекційних епізодів [172]. Eriksson P. зі співавт. описали 6 випадків ізольованого ДС IgG, що призводив до розвитку синдрому Шегрена та гіпергаммаглобулінемічної пурпури [37]. Про подібний випадок повідомили Matter L. зі співавт. [106].

Нерідко розвиваються неврологічні автоімунні ускладнення. Likosky D.J. зі співавт. описали 3 випадки мультифокальної демієлінізуючої полінейропатії у пацієнтів

з ізольованим дефіцитом IgG1 і/або IgG3 [95]. Meys I. зі співавт. повідомили про оптичний нейромієліт у пацієнта з сімейним парціальним дефіцитом IgA та IgG3 [108]. Frohman L.P. зі співавт. діагностували рецидивний стероїд-залежний оптичний неврит у пацієнта з комбінованим дефіцитом IgG2 та IgG3 [45]. Bertoli L.F. зі співавт. виявили ДС IgG1 та IgG3 в 46,4% випадків серед пацієнтів з автоімунною сенсоневральною приглухуватістю. Дефіцит IgG1 зустрічався в 10,7%, дефіцит IgG3 – в 21,4%, а комбіноване порушення – в 14,3% випадків. Поширеність імунодефіциту була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі, до якої увійшли 275 здорових європейців. Поширеність можливої автоімунної сенсоневральної приглухуватості при ДС становила 0,74%. У 21,4% випадків у таких пацієнтів відзначали інші автоімунні розлади та був підвищеним вміст автоантитіл до колагену II типу [17].

Як показали Jiménez A. зі співавт., ізольований дефіцит IgG2 може бути причиною синтезу автоантитіл до IgA, що призводить до розвитку вторинного дефіциту IgA. Також у таких пацієнтів підвищена частота синтезу антикардіоліпінових автоантитіл [66].

**Алергічні прояви.** У пацієнтів з ДС IgG описані випадки БА [2], АР [80], АД [149], хронічного рефрактерного синуситу [169] та медикаментозної алергії [62]. Серед 62 пацієнтів із системними проявами atopії Vozkurt B. зі співавт. виявили дефіцит IgA, тотального IgG, IgM та IgG3 у 12,9%, 8%, 6,5% і 1,6% випадків відповідно, що вірогідно частіше, ніж у загальній популяції [20].

Серед пацієнтів з БА de Moraes Lui C. зі співавт. діагностували такі форми ДС IgG: дефіцит IgG3 (10/41), IgG4 (3/41), IgG2 (2/41), IgG1 (1/41), IgG3–IgG4 (4/41), IgG1–IgG3 (1/41), IgG1–IgG3–IgG4 (1/41). При цьому у пацієнтів з комбінацією БА і рецидивних респіраторних інфекцій переважав дефіцит IgG3, а серед осіб тільки з проявами БА – дефіцит IgG4 [32]. У деяких пацієнтів розвивається стероїд-залежна БА [39]. Outschoorn I.M. зі співавт. в контрольному дослідженні показали асоціацію БА у дорослих з ДС IgG2 і IgG3 [122]. Loftus B.G. зі співавт. виявили ДС IgG в 28 випадках серед 82 дітей з БА на відміну від контрольної групи. Частіше за все зустрічався дефіцит IgG2. Глибина імунодефіциту корелювала зі швидкістю наростання сироваткової концентрації IgE [99].

O'Keeffe S. зі співавт. діагностували ДС IgG в 25,9% випадків серед 58 пацієнтів з ХОЗЛ. Найчастіше зустрічався ізольований дефіцит IgG2. Відзначалася вірогідна різниця з контрольною групою. ДС був асоційований з поступовим погіршенням результатів спірометричних досліджень і виступав у ролі чинника прогресування ХОЗЛ [120]. Löck K. зі співавт. діагностували ДС IgG в 26 з 99 пацієнтів з БА і ХОЗЛ. Глюкокортикостероїди поглиблювали наявний імунодефіцит, однак не були причиною його розвитку [98].

Tran Khai Hoan N. зі співавт. виявили ДС IgG у 13,7% випадків серед 161 пацієнта з поліпами носової порожнини [167]. Vanlerberghe L. зі співавт. діагностували серед пацієнтів з хронічним рефрактерним риносинуситом ДС IgG3 в 17,9%, субкласу IgG2 – в 2%, а комбіновані порушення – в 2,9% випадків [169]. Mau A. зі співавт. виявили серед 220 пацієнтів з хронічним рефрактерним риносинуситом такі гуморальні

імунні порушення: дефіцит тотального IgG (n=3), IgG2 (n=10), IgG1 (n=6), IgG3 (n=1) та IgG4 (n=1) [107]. Chinratanapisit S. зі співавт. повідомили про одночасний розвиток рефрактерного риносинуситу і назальних поліпів у 2 пацієнтів. У першого з них ідентифікували ізолюваний дефіцит IgG3, а у другого – комбіноване порушення, що включало дефіцит IgG2 та IgG3 [26].

Ojuawo A. зі співавт. діагностували дефіцит IgA, IgG2 і IgG4 в 43,3%, 75,0% і 55,0% випадків відповідно серед дітей з алергічним колітом і менше ніж в 5% випадків – у контрольній групі [119].

**Онкологічні ускладнення.** У пацієнтів з ДС IgG розвиваються переважно мікроб-індуковані лімфопроліферативні пухлини [179]. Zenone T. зі співавт. описали 2 випадки лімфоми Ходжкіна у пацієнтів з ДС IgG. Також повідомляли про розвиток неходжкінських лімфом і аденокарциноми шлунка [144], саркоми Капоші [128], лімфоми Беркітта [192]. Дефіцит IgG4, найімовірніше, відповідальний за розвиток остеосарком при синдромі Ротмунда–Томсона [85]. Відомі описи лімфопроліферативних пухлин при транслокаціях і делеціях в генах субкласів IgG: гострого преВ-лейкозу [77] і лімфоми, асоційованої зі слизовими оболонками [158], – при дефіциті IgG1; різних форм лейкозу – при дефіциті IgG2 [180]; хвороби важких ланцюгів – при дефіциті IgG3 [4]; В-клітинної лімфоми – при дефіциті IgG4 [81].

**Інші прояви.** У дітей з ДС можуть відзначатися ознаки затримки розвитку [151]. Pauly E. зі співавт. повідомили про розвиток синдрому нетримання пігменту у новонародженого з ізолюваним ДС IgG [129]. Hahn-Zoric M. зі співавт. показали, що пацієнти з дефіцитом IgG3 не формують протективної гуморальної імунної відповіді після імунізації кон'югованою вакциною, що містить капсулярний антиген *H. influenzae* типу *b* і правцевий токсод [57]. У деяких пацієнтів з ДС може розвиватися неklasифікована ентеропатія [48]. Layward L. зі співавт. в контрольованому дослідженні показали асоціацію IgA-нефропатії і комбінованого ДС IgG1 та IgG4. Аномальне підвищення сироваткової концентрації IgA пояснили аберантною компенсацією ДС IgG [89].

Нерідко спостерігають неврологічні ускладнення. Так, Wakefield D. зі співавт. продемонстрували асоціацію ДС IgG з синдромом хронічної втоми у людей [177]. Подібні результати отримали Komaroff A.L. зі співавт. [83] та Read R. зі співавт. [140] незалежно одні від одних. У дітей з ДС можуть формуватися рефрактерні форми епілептичних синдромів, які позитивно реагують на введення внутрішньовенного імуноглобуліну [133]. Saksen H. зі співавт. продемонстрували зв'язок дефіциту IgG4 і фебрильних судом у дітей [23]. Натомість Lenti S. зі співавт. у дослідженні сімей показали асоціацію ізолюваного дефіциту IgG2 з фебрильними судомами у дітей [93]. Nieto M. зі співавт. виявили кореляцію між тяжкою міоклонічною епілепсією і дефіцитом IgA або IgG2 [116]. Натомість Bos-Veneman N.G. зі співавт. у контрольованому дослідженні показали асоціацію синдрому Туретта і дефіциту IgG3 [19].

Mikhak Z. зі співавт. повідомили про геміфаціальну мікросомію в сім'ї з гуморальним імунодефіцитом, обумовленим низькою сироватковою концентрацією IgG1, IgG2, IgA та специфічних антипневмококових антитіл [109]. Garg V. зі співавт. описали нодулярну

лімфоїдну гіперплазію кишечника у пацієнта з дефіцитом IgG2 [47]. Farmer J.R. зі співавт. повідомили про розвиток пульмональної артеріовенозної мальформації в контексті рецидивних респіраторних інфекцій у пацієнта з поєднаним дефіцитом IgA, IgG2 та IgG4, у зв'язку з якою було виконано білатеральну трансплантацію легень [41]. ДС зустрічається в 19,6% випадків серед пацієнтів з інтерстиційною хворобою легень, за даними дослідження Pora V. зі співавт. (n=148) [136].

### Клінічний перебіг

У деяких пацієнтів може мати місце безсимптомний перебіг, принаймні протягом певних проміжків часу. Компенсація імунодефіциту може здійснюватися різними шляхами: за рахунок гіпергаммаглобулінемії [151], посиленого вироблення інших ізотипів антитіл, наприклад IgA [89] або IgE [100], і навіть шляхом посиленої продукції інших, неуразених субкласів IgG. Так, Layward L. зі співавт. показали, що у пацієнтів з дефіцитом IgG1 відзначається атипичне компенсаторне вироблення IgG2 до білкових антигенів тетаничного токсоду [89]. Derigo A. зі співавт. продемонстрували, що посилене вироблення IgG3 компенсувало дефіцит IgG1, IgG2, IgG4 і IgA1 у пацієнта з великою делецією генів важких ланцюгів імуноглобулінів [35]. За даними Plebani A. зі співавт., підвищена продукція IgG1 та IgG3 компенсувала поєднаний дефіцит IgA1, IgG2, IgG4 та IgE у пацієнта з гомозиготною делецією генів константних ділянок імуноглобулінів A1-E [134].

Оскільки в таких випадках відмічається сурогатне заміщення функції втраченого субкласу, така компенсація не завжди досягає ефекту, не усуваючи прояви інфекційного синдрому, а часом призводить до розвитку імунозалежних побічних ефектів. Так, гіперпродукція тотального IgG обумовлює розвиток гіпергаммаглобулінемічної пурпури та аутоімунних ускладнень [172], гіперпродукція IgE призводить до алергічних уражень, у тому числі БА [32], а посилене вироблення IgA або IgM – до так званих IgA- [89] та IgM-нефропатій [126] відповідно.

Кореляція між глибиною ДС і тяжкістю клінічних симптомів виражена слабше, ніж при гіпогаммаглобулінемії [112].

**Навіть субнормальні рівні субкласів можуть бути асоційовані з тяжкими клінічними проявами [155].**

Іноді ДС IgG зазнає декомпенсації з розвитком фенотипу загального варіабельного імунодефіциту [6]. Часом ДС зазнає тимчасової псевдокомпенсації під впливом тяжкої інфекції, найімовірніше, за рахунок її потенціюючої дії на імунну відповідь [69].

Carvalho Neves Forte W. зі співавт. продемонстрували, що дефіцит IgG3 зазнавав спонтанної компенсації у 30% випадків, а комбінований дефіцит IgG2 та IgG3 – в 35,7% випадків протягом 6 років. Однак ізолюваний дефіцит IgG2 не зазнавав компенсації протягом всього періоду спостереження [74].

Carvalho Neves Forte W. зі співавт. описали еволюцію ізолюваного дефіциту IgA до поєданого порушення з дефіцитом IgG2 та IgG4 в одному випадку і до фенотипу загального варіабельного



імунодефіциту – в іншому. В обох випадках показана очевидна користь від застосування внутрішньовенного імуноглобуліну [24].

### Діагностика

Jolles S. зі співавт. в спеціально спланованому дослідженні показали, що визначення калькульованого глобуліну (<18 г/л) може бути скринінговим тестом при діагностиці рівнів гуморальних імуноглобулінів, однак такий підхід є неінформативним при дефіциті міноритарних субкласів IgG [68].

Золотим стандартом діагностики ДС IgG вважають ELISA [171], хоча деякі автори застосовували радіальну імунодифузію, яка відома ще з 60-х років минулого сторіччя [38]. Наразі вважають, що за допомогою простої радіальної імунодифузії можна коректно діагностувати лише тотальний дефіцит IgG та дефіцит IgG1 [166]. Твердофазний імуноферментний аналіз застосовується як альтернатива ELISA [142]. Деякі автори використовували нефелометрію [94], однак точність результатів цього методу поступається ELISA. Bozkurt B. зі співавт. застосовували зворотній імуноферментний аналіз з сендвічною технікою ELISA [20]. Радіоімунний метод вважається найточнішим, однак він є недоступним у багатьох клінічних центрах [32].

У разі превалювання пневмококової інфекції рекомендовано додатково вивчати поствакцинальний імунітет після введення полівалентної антипневмококової вакцини (діагностичний рівень <0,035 мг/мл) [155]. Deriero A. зі співавт. рекомендують одночасне використання кількох лабораторних методів при верифікації діагнозу, зокрема нефелометрії, імуноферментного аналізу та радіальної імунодифузії [35].

Наразі превалює формальна діагностика – за відхиленням вимірної сироваткової концентрації субкласу IgG від нормативних діапазонів. Так, для 7-річної дитини встановлено такі референтні значення: IgG1=280–1120 мг/дл, IgG2=30–630 мг/дл, IgG3=40–250 мг/дл, IgG4=11–620 мг/дл [178]. Натомість Shackelford P.G. зі співавт. пропонують діагностувати ДС при зниженні вмісту імуноглобулінів на 3SD від медіани вікової географічної норми [150]. Іноді існує потреба у розрахунку індексу IgG2/IgG для діагностики прихованого дефіциту IgG2. Southern blot може застосовуватися для виявлення делецій в генах важких ланцюгів імуноглобулінів у разі первинного ДС IgG [164].

### Диференційна діагностика

При комбінованому ДС IgG2 та IgG4 слід проводити диференційну діагностику з синдромами Луї–Барр та Віскотта–Олдрича, особливо у разі поєднання з дефіцитом IgA [112].

При переважанні у клінічній картині пневмококової інфекції здійснюють диференційну діагностику з дефіцитом специфічних антитіл [118].

Brägger C. зі співавт. описали дефіцит IgG2 і IgG4 у пацієнта з хронічним слизовошкірним кандидозом і гіпотиреоїдизмом. Замісна внутрішньовенна імуноглобулінотерапія призвела до припинення рецидивних пневмоній у цієї дитини [22]. Слід враховувати,

що при ДС IgG, особливо поєднаних ураженнях, може мати місце прихований дефіцит специфічних антитіл до полісахаридних антигенів. Зокрема, Braconier J.H. зі співавт. виявили дефіцит специфічних IgM до пневмококових капсулярних антигенів у пацієнта з рецидивною пневмококовою інфекцією, у якого відзначався дефіцит IgG2, IgG4 та IgA, однак був нормальний рівень загального IgM [21]. У пацієнтів з тяжким ДС IgG слід подумати про субкомпенсовану форму загального варіабельного імунодефіциту та хвороби Брутона. Клінічна картина загального варіабельного імунодефіциту і ДС IgG дуже подібна, хоча в першому разі відзначається вірогідно щільніша асоціація з аутоімунними ускладненнями, особливо синдромом Шегрена та тиреоїдитом Хашимото, як показали Barton J.C. зі співавт. [11].

### Лікування

Як зазначає Fadal R.G., пацієнти з м'якими формами імунодефіциту можуть мати користь від профілактичної антибіотикотерапії, тоді як особи з глибоким зниженням сироваткової концентрації субкласів IgG, що супроводжується тяжкими клінічними симптомами, мають отримувати внутрішньовенну імуноглобулінотерапію [39].

Kagasa N.E. зі співавт. показали користь від *профілактичної антибіотикотерапії* пролонгованим бензилпеніциліном та антибіотиками короткої дії у дітей з ДС IgG у ретроспективному дослідженні. Частота інфекційних епізодів знизилася з 12,4 до 5,7 випадку на рік [74]. Kutukculer N. зі співавт. застосовували бензатин пеніциліну, оральні антибіотики і препарати бактеріальних лізатів для профілактики інфекційних епізодів у пацієнтів з поєднаними формами імунодефіциту (n=68) і показали однакову ефективність трьох превентивних стратегій [87]. Існують поодинокі клінічні повідомлення про компенсацію антипневмококового гуморального імунітету у дітей з ДС IgG після імунізації полівалентною пневмококовою вакциною [118].

Del-Río-Navarro B.E. зі співавт. провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування OM-85 BV у дозі 3,5 мг щодня впродовж 10 діб поспіль кожного місяця протягом 3 міс при рецидивних інфекціях верхніх дихальних шляхів, асоційованих з субнормальними рівнями субкласів IgG. Показано вірогідне зменшення частоти інфекційних епізодів у групі терапії [34]. Genel F., Kutukculer N. провели рандомізоване проспективне дослідження, результати якого показали однакову клінічну ефективність OM-85 BV і профілактичної антибіотикотерапії при ДС IgG, однак 10 із 99 пацієнтів потребували проведення внутрішньовенної імуноглобулінотерапії, оскільки не відповідали на обидві терапевтичні стратегії [49].

Навіть низькодозова терапія глюкокортикостероїдами призводить до поглиблення імунодефіциту і унеможлиблює спонтанну або індуковану компенсацію імунної дисфункції, хоча і послаблює прояви алергічних або аутоімунних ускладнень [42].

*Імуноглобулінотерапія* має бути призначена тяжким пацієнтам з ДС IgG як засіб лікування першої лінії та як компонент терапії другої лінії після невдачі профілактичної антибіотикотерапії у пацієнтів з легкими і помірними клінічними проявами. Запропоновано

застосовувати імуноглобуліни для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення, причому останні мають більшу доказову базу ефективності.

Повідомлення про клінічні випадки вказують на очевидну користь від внутрішньом'язового застосування нормального імуноглобуліну при ДС IgG [128]. Söderström T. зі співавт. провели проспективне дослідження, присвячене оцінці ефективності препарату імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення в дозі 25 мг/кг на тиждень протягом 1 року у дорослих пацієнтів з дефіцитом окремих субкласів IgG (n=43). Показано, що під впливом проведеної імунотерапії досягли вірогідного зменшення кількості днів за рік, під час яких відзначалися інфекційні епізоди. Сироваткові концентрації всіх субкласів IgG нормалізувались у 24 з 43 пацієнтів. Інші 19 хворих надалі отримували внутрішньом'язовий імуноглобулін у дозі 50 мг/кг на тиждень, що забезпечило досягнення клініко-лабораторної ремісії [154].

Повідомлення про клінічні випадки вказують на очевидну користь від застосування внутрішньовенного імуноглобуліну при ДС IgG [115, 144, 151, 165]. Препарат застосовується в дозі 300–400 мг/кг маси тіла кожні 3–4 тиж [112]. Виключення становить лише дефіцит IgG3, коли внутрішньовенний імуноглобулін слід вводити в дозі 100 мг/кг на тиждень, зважаючи на короткий період напівжиття цього субкласу IgG [121].

Клінічна ефективність замісної внутрішньовенної імуноглобулінотерапії продемонстрована в кількох контрольованих та неконтрольованих випробуваннях [1, 2, 14, 18, 54]. Внутрішньовенний імуноглобулін покращує якість життя, знижує кількість інфекційних епізодів та потребу в антибіотиках, а також відновлює сироваткову концентрацію субкласів IgG у пацієнтів з цією імунною дисфункцією (рис. 9) [1].

Bernatowska-Matuszkiewicz E. зі співавт. провели проспективне контрольоване випробування двоєрічної замісної внутрішньовенної імуноглобулінотерапії в дозі 400 мг/кг на місяць у пацієнтів з ДС IgG, що проявлявся рецидивними респіраторними інфекціями. Показано скорочення тривалості перебування у стаціонарі (перший рік – 27,8 дня, другий рік – 4,9 дня), використання антибіотиків (132,8 проти 30,9 дня) та стероїдів (21,4 проти 0,7 дня) [16]. Gordon C.L. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували ефективність внутрішньовенного імуноглобуліну для лікування пневмонії, спричиненої вірусом грипу H1N1, у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgG2 [52]. Olinder-Nielsen A.M. зі співавт. провели ретроспективний аналіз застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 100 мг/кг на тиждень у 350 пацієнтів з ДС IgG, які страждали на рецидивні респіраторні інфекції. Досягнута редукція кількості інфекційних епізодів, що потребували призначення антибіотиків, при дефіциті IgG1 – на 57%, IgG2 – на 59%, IgG3 – на 63% та при комбінованих порушеннях – на 61% (p<0,001) [121].

**Імунотерапія ефективна також при автоімунних і алергічних ускладненнях імунодефіциту.**

Bertoli L.F. зі співавт. продемонстрували покращення слуху після призначення внутрішньовенного імуноглобуліну в 60,7% випадків серед пацієнтів з ДС IgG1 і IgG3, які страждали на автоімунну

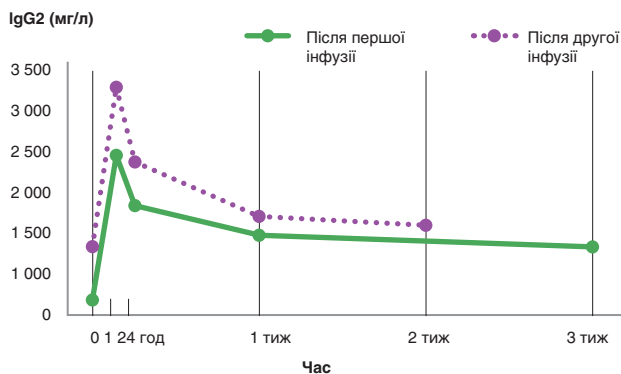


Рис. 9. Зростання сироваткової концентрації IgG2 у пацієнта з дефіцитом цього субкласу IgG після першої і другої інфузії внутрішньовенного імуноглобуліну (за Chou C.C. зі співавт.)

сенсоневральну приглухуватість [17]. Frohman L.P. зі співавт. вилікували рецидивний стероїд-залежний оптичний неврит у пацієнта з дефіцитом IgG2 та IgG3 за допомогою внутрішньовенної імуноглобулінотерапії [45]. Chinratanapisit S. зі співавт. усунули прояви рефрактерного риносинуситу і назального поліпозу в більшості пацієнтів з ДС IgG під впливом внутрішньовенного імуноглобуліну [26]. Як зазначають May A. зі співавт., ендоназальна хірургія має застосовуватися тільки при неефективності консервативних підходів до лікування, у тому числі внутрішньовенного імуноглобуліну [107]. Згідно з результатами дослідження Page R. зі співавт., відзначається суттєве зменшення клінічних проявів БА під впливом внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з ДС IgG [127]. Loza Cortina C. усунув прояви стероїд-залежної астми під впливом високодозової імуноглобулінотерапії у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgG2 [101]. Натомість Plebani A. зі співавт. продемонстрували послаблення симптомів рефрактерної епілепсії у дітей з цим імунодефіцитом після призначення внутрішньовенного імуноглобуліну [135]. Відповідно до цього, Sterio M. зі співавт. повідомили про купірування епілептичного синдрому у 2 дітей з дефіцитом IgG2 після призначення внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 400 мг/кг на місяць [157]. Pora V. зі співавт. продемонстрували усунення проявів хронічної інтерстиційної хвороби легень, зумовленої ДС IgG, під впливом внутрішньовенного імуноглобуліну [136].

Suga S. зі співавт. повідомили про успішну пересадку кісткового мозку 8-річному хлопчику з тяжким дефіцитом IgG1 від HLA-ідентичної MLC-негативної сестри, оскільки ні профілактична антибіотикотерапія, ні внутрішньовенний імуноглобулін не зменшили частоту інфекційних епізодів. Після трансплантації відзначалося відновлення сироваткової концентрації IgG1 і повна компенсація клінічного статусу [159]. Однак, як показали Kelsey S.M. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні, вторинні ДС IgG можуть персистувати більше 1 року після пересадки алогенного кісткового мозку у людей і зумовлювати розвиток ускладнень [78]. Hammarström L., Smith C.I. повідомили про перенесення реципієнту, що раніше не страждав на первинний імунодефіцит, генетично детермінованого дефіциту IgG2 від донора внаслідок проведення трансплантації алогенного кісткового мозку [56].

Список літератури – у редакції



**Л.И. Романюк**, д.м.н., профессор  
кафедра клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика,  
руководитель Киевского городского аллергоцентра,  
главный аллерголог г. Киев



Д.м.н., профессор  
Л.И. Романюк

## Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику: интерактивный проект Астма-smart-клуб

В последней обновленной редакции Глобальной инициативы по астме, вышедшей в 2015 г., были изложены фундаментальные изменения GINA-2014 (по сравнению с GINA-2009) с определенными исправлениями и уточнениями.

### Основные измененные положения:

- определение бронхиальной астмы (БА), подчеркивающее ее гетерогенную природу и основные компоненты, такие как переменные симптомы и переменное ограничение экспираторного воздушного потока;
- необходимость подтверждения диагноза БА, чтобы минимизировать недостаточную или избыточную терапию. Даются указания о том, как подтвердить диагноз в отдельных популяциях пациентов, включая тех, которые уже получают лечение;
- практические инструменты оценки контроля симптомов и факторов риска побочных явлений;
- подход к лечению БА, который подтверждает базовую роль терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), а также индивидуализирует лечение пациентов на основании характеристик пациентов, изменяющихся факторов риска, предпочтений больного и практических вопросов;
- необходимость извлечения максимальной пользы из имеющейся терапии, перед тем как подниматься на ступень выше путем решения таких проблем, как неправильная техника ингаляций, плохая приверженность лечению и др.;

- континуум лечения обострений астмы, начиная с ранней самопомощи с письменным планом по контролю над БА, продолжая лечение у врача или в стационаре, заканчивая последующим наблюдением;
- новые стратегии для эффективной адаптации и реализации рекомендаций GINA-2015 в зависимости от разных систем здравоохранения, доступных видов терапии, социально-экономического статуса, грамотности и этнической принадлежности.

### Основные изменения в GINA-2015:

- тиотропиум включен в рекомендации по лечению астмы на 4-й и 5-й ступени как дополнительная терапия у пациентов  $\geq 18$  лет с обострениями БА в анамнезе;
- дополнительные рекомендации по ведению БА у беременных, включая мониторинг респираторных инфекций и контроль во время родов;
- стал использоваться термин «дыхательные упражнения» вместо «дыхательные техники» (уровень доказательности В вместо А);
- сухопорошковые ингаляторы могут использоваться для короткого действия  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) как альтернатива дозирующим ингаляторам под давлением (pressurized metered dose inhaler) и спейсеру во время ухудшения течения БА и обострений;
- в системе первичной помощи пациенты с угрожающей жизни или тяжелой острой БА должны

получать ипратропиум в дополнение к КДБА, системным ГКС и кислороду по необходимости до поступления в стационар или реанимацию;

- дополнительные рекомендации по лечению обострений БА и эпизодов хрипов у дошкольников.

#### Другие изменения:

- частое использование КДБА является фактором риска обострений астмы, а использование больше 200 доз в месяц является фактором риска смерти по причине БА;
- если пациенту с острыми коронарными эпизодами показаны кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы, БА не является абсолютным противопоказанием, однако эти препараты принимаются под наблюдением врача;
- избегать контакта с экзоаллергенами рекомендуется только пациентам с доказанной сенсibilизацией к ним;
- новая редакция главы 5 касается перекрестного синдром БА и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ; Asthma–COPD Overlap Syndrome (ACOS):
  - целью главы является помочь врачам первичной помощи и специалистам не пульмонологам в диагностике БА, ХОЗЛ и перекрестного синдрома и в подборе начального эффективного и безопасного лечения;
  - в настоящее время нет специального определения ACOS вследствие недостаточных исследований в разных популяциях;
  - ACOS на сегодняшний день не считается единым заболеванием; предполагается, что будущие исследования выявят несколько механизмов, лежащих в основе данного сочетания.

БА – это гетерогенное заболевание с различными процессами течения болезни. Группы демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называются «фенотипами астмы». Для пациентов с более тяжелой БА доступны виды лечения в зависимости от фенотипа.

#### Наиболее часто встречающиеся фенотипы астмы:

- **аллергическая астма:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве и связан с отягощенным семейным аллергоанамнезом по экземе, аллергическому риниту, пищевой или лекарственной аллергии. Анализ индуцируемой мокроты у таких пациентов демонстрирует эозинофильное воспаление дыхательных путей (ДП). Пациенты с этим фенотипом БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС;
- **неаллергическая астма:** у некоторых взрослых пациентов БА может быть не связанной с аллергией. Клеточный профиль мокроты таких больных может быть нейтрофильным, эозинофильным или содержать небольшое количество клеток воспаления. Эта категория пациентов хуже отвечает на терапию ИГКС;
- **позднее начало астмы:** у некоторых пациентов, особенно женщин, БА может развиваться уже во взрослом возрасте. Часто такие больные не страдают аллергией и более резистентны к лечению ГКС;
- **астма с фиксированным ограничением воздушного потока:** у некоторых пациентов с длительным

стажем заболевания развивается фиксированное ограничение воздушного потока, скорее всего из-за ремоделирования ДП;

- **астма в сочетании с ожирением:** некоторые пациенты с избыточной массой тела и астмой имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

## Обновленная оценка контроля БА (см. таблицу)

Оценка контроля БА (GINA-2015)

Симптомы	Наличие симптомов	Уровень контроля симптомов БА		
		Хороший	Частичный	Отсутствие
Дневные симптомы БА больше 2 раз в неделю?	Да/нет	Ни одного	1–2 симптома	3–4 симптома
Пробуждения ночью из-за астмы?	Да/нет			
Препараты скорой помощи для снятия симптомов больше 2 раз в неделю?	Да/нет			
Ограничение активности из-за БА?	Да/нет			

## Факторы риска плохого прогноза БА

Необходимо оценивать факторы риска при установлении диагноза БА и периодически, особенно у пациентов с обострениями БА, проводить оценку функции внешнего дыхания, в частности определять объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) в начале лечения, через 3–6 мес после проведения базисной терапии, регистрировать лучший показатель легочной функции для данного пациента и периодически повторять спирометрию для оценки воздействия факторов риска.

Потенциально изменяющиеся независимые факторы риска обострений (при наличии одного или более факторов риска увеличивается риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются):

- неконтролируемые симптомы БА;
- излишнее использование КДБА (>1×200 доз в месяц);
- неадекватное применение ИГКС: неназначение ИГКС врачом, плохая приверженность лечению, неправильная техника ингаляций;
- низкий  $ОФВ_1$ , особенно <60% от должного;
- психологические или социально-экономические проблемы;
- подверженность: курению, воздействию аллергенов при наличии сенсibilизации;
- сопутствующие заболевания: ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия;
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность.

Другие основные независимые факторы риска обострений:

- интубация или реанимация по поводу БА в анамнезе;



- $\geq 1$  тяжелое обострение за последние 12 мес.

Факторы риска развития фиксированного нарушения воздушного потока:

- недостаточное лечение ИГКС [86];
- подверженность: табачному дыму, вредным химикатам, профессиональным загрязнениям;
- низкий изначальный ОФВ<sub>1</sub>; хроническая гиперсекреция слизи; эозинофилия мокроты или крови.

Факторы риска побочных эффектов от медикаментов:

- системные: частые курсы пероральных ГКС, высокие эквивалентные дозы ИГКС; одновременное принятие P450-ингибиторов [89];
- локальные: высокие дозы ИГКС, плохая техника ингаляции.

В лечении, основанном на оценке уровня контроля БА, медикаментозная и немедикаментозная терапии корректируются циклически и включают в себя оценку контроля—лечение—оценку ответа на лечение (см. рисунок).

В ведении БА, основанном на оценке контроля, необходимо учитывать два компонента: контроль симптомов и будущие риски (обострений, побочных явлений и др.).

### Как часто необходимо оценивать контроль астмы и корректировать терапию?

Для большинства препаратов, контролирующих БА, улучшение начинается в течение нескольких дней после начала лечения, но полный эффект наступает через 3–4 мес. Для тяжелой и нелеченной астмы может быть необходимо больше времени.

Врачи должны оценивать контроль БА, приверженность терапии, технику ингаляций во время каждого визита. Частота визитов зависит от начального контроля БА у пациента, ответа на лечение, вовлеченности пациента. Желательно проводить визиты 1 раз в 1–3 мес после начала терапии, а впоследствии — 1 раз в 3–12 мес. После обострения необходимо осуществить визит через 1 нед.

#### Step-up терапия:

- **обеспечить step-up**, если в течение 2–3 мес симптомы БА плохо контролировались. Однако вначале необходимо проверить самые частые причины отсутствия контроля (причины, не связанные с астмой, неправильное использование ингалятора, плохая приверженность);
- **краткосрочно step-up**, на 1–2 нед, например при ОРВИ;
- может быть инициирована пациентом (с прописанным планом действий по БА).



#### Особенности ведения пациента с БА

##### Step-down терапия:

- рассмотреть step-down после достижения контроля в течение 3 мес;
- подобрать пациенту минимальную эффективную дозу ИГКС, что будет помогать как контролировать симптомы, так и справляться с обострениями.

Контроль над астмой может эффективно достигаться благодаря сотрудничеству пациента и врача, основными компонентами которого являются:

- обучение навыкам правильного пользования ингаляторами;
- повышение приверженности лечению с помощью совета, осмотров, согласованных решений;
- доступ к информации по БА;
- тренинг по самостоятельному мониторингу симптомов, пикфлоуметрии, составление письменного плана для распознавания обострений и оказания помощи, постоянный пересмотр действий со стороны врача.

#### Интерактивный проект «Астма-smart-клуб»

В свете международных и локальных рекомендаций по развитию партнерских отношений пациент—врач для достижения и поддержания контроля над БА с минимальным риском обострений Киевский аллергоцентр

## Информация по астме

**Цель:** обеспечить пациента с астмой и его семью подходящей информацией и тренингом, чтобы контролировать астму совместно с врачом.

Подход	Содержание
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сосредоточиться на развитии партнерских отношений.</li> <li>• Принять то, что лечение – это продолжительный процесс.</li> <li>• Делиться информацией.</li> <li>• Адаптировать подход в соответствии с медицинской грамотностью пациента.</li> <li>• Подробно обсуждать ожидания, опасения и беспокойство.</li> <li>• Ставить общие цели</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диагноз астмы.</li> <li>• Обоснование лечения, разница между препаратами скорой помощи и базисной терапии.</li> <li>• Потенциальные побочные эффекты препаратов.</li> <li>• Предотвращение симптомов и обострений.</li> <li>• Как распознать ухудшение контроля БА и какие действия предпринять, когда необходимо обратиться к врачу.</li> <li>• Лечение сопутствующих заболеваний</li> </ul>

на базе ГКБ № 8 совместно с IT-компанией разработал и постепенно внедряет интерактивный проект «Астма-smart-клуб».

#### Почему SMART:

- S – simple – простота для пациента и врача;
- M – measurable – измеримость цели лечения: достигнуть контроля над БА;
- A – active – активное взаимодействие пациента и врача;
- R – realistic – установление реальных целей лечения;
- T – time-bounded – определение времени, когда должна быть достигнута цель.

Обязательным условием проекта является соблюдение конфиденциальности всех личных данных.

Каждый пациент может стать пользователем, осуществив регистрацию на сайте (заполнив поля формы). Если пользователь является зарегистрированным участником одной из социальных сетей Facebook или Vkontakte, он может зарегистрироваться путем нажатия на одну из соответствующих кнопок. Таким образом, мы автоматически получим информацию о пользователе из социальной сети: фото, имя, фамилию, телефон, e-mail.

Что получает пациент после регистрации: доступ к изменению личной информации, выбор лечащего врача и установление контакта с ним, просмотр выписок, форму для связи с врачом (если пациент уже проходил лечение).

На странице выписки пациент сможет увидеть список своих посещений врача с диагнозом заболевания, результатами обследований и консультаций, типом приема (лечение/консультация), Ф.И.О. лечащего врача, датой поступления на лечение, выписки. Также пациенты автоматически будут получать уведомления на e-mail о следующем визите к врачу, повторном прохождении лечения, приеме препаратов. Больной может получить подробную информацию о лечении и распечатать ее.

Каждому врачу после регистрации в системе будет отправлен личный логин и пароль для доступа в систему. После успешного ввода этих данных в форму врач получает доступ к следующей информации: список пациентов (поиск по имени/телефону/e-mail); тип оказанной помощи: лечение/консультация; лечащий

врач; фильтрация пациентов: находящиеся на лечении или выписанные. Таким образом, мы сможем быстро находить информацию в базе пациентов.

После того как врач нашел нужного пациента, во вкладке «Основное» можно увидеть его личную информацию (Ф.И.О., телефон, социальную сеть, фото, e-mail, дату рождения, адрес) и общие диагнозы. Вкладка «Лечение» отвечает за вывод списка лечения, консультаций, связанных с этим пациентом. На данной странице врач может создать новое лечение/консультацию.

#### Преимущества реализации данного проекта

##### Для врача:

- привлечение внимания пациентов с БА к их заболеванию;
- создание общего реестра пациентов с БА, возможность проведения анализа;
- увеличение эффективности проведения образовательных программ для пациентов с БА;
- контроль пациентов с БА (уменьшение обострений, снижение уровня госпитализации);
- повышение приверженности пациентов к терапии.

##### Для пациента:

- контроль БА с целью предотвращения возникновения обострений и дальнейшего развития БА;
- социальная реабилитация и защита пациентов с БА;
- возможность постоянного дистанционного контакта со специалистом;
- напоминание о повторных визитах, необходимости корректировать лечение в зависимости от состояния пациента;
- образование, целью которого является постоянная базисная терапия под контролем специалистов;
- «безболезненная адаптация» при установлении диагноза, поддержка специалиста в момент изменения образа жизни.

Необходимо отметить, что одной из основных целей данного проекта является повышение уровня социальной адаптации пациентов с астмой, в том числе на примере успешных людей, которым удалось справиться со своей болезнью.

*Список литературы находится в редакции*



**В.И. Хрущ, к.м.н.**  
кафедра дерматологии и венерологии  
Одесский национальный медицинский университет



К.м.н.  
В.И. Хрущ

## Оптимизация наружной терапии мокнущих форм микоза стоп

**М**икозы составляют значительную часть инфекционной патологии кожи. Частота грибковых заболеваний кожи неуклонно растет и, по современным данным, составляет 20–25% среди всего населения земного шара, что объясняется многочисленностью, а также разнообразием патогенных грибов в окружающей среде и как следствие – большим риском инфицирования человека [2].

Существует *ряд объективных причин, обуславливающих увеличение заболеваемости микозом кожи:*

- широкое использование медицинских препаратов, обладающих иммуносупрессивным свойством (антибиотиков, цитостатиков и других химиотерапевтических средств);
- увеличение числа пациентов с нарушением иммунного статуса;
- воздействие неблагоприятных экоклиматических факторов;
- эволюция патогенных и условно-патогенных грибов;
- сложное экономическое положение и низкий культурный уровень населения в нашей стране [8].

*Для заражения и развития патологического процесса необходимы определенные условия:*

- вирулентность возбудителя;
- повышенная потливость;
- наличие микротравм кожи;
- наличие мацерации;
- снижение реактивности организма человека [7].

Ведущие позиции в общей структуре заболеваемости занимает *микоз стоп*. Заболевание распространено повсеместно и встречается у 5–29% общей популяции.

В последние годы многие исследователи отмечают тенденцию к увеличению заболеваемости грибковым поражением стоп не только у взрослых, но и у детей [10]. В Украине за последние 10 лет заболеваемость микозом стоп возросла в 2,3 раза. В некоторых социальных группах (военнослужащие, работники плавсостава, спортсмены, шахтеры) микотическое поражение стоп выявляют с частотой от 20 до 50% [1].

Спектр возбудителей микоза разнообразен и изменчив. На сегодняшний день в этиологии заболевания все большее значение приобретают смешанные грибковые и грибково-бактериальные ассоциации, что обуславливает изменение характерных клинических признаков, осложнение течения болезни, появление новых форм инфекции [5].

Ведущую роль в возникновении микоза стоп играют дерматофиты, вирулентность которых неодинакова. Лидирующие позиции относительно распространенности и степени контагиозности для человека занимает *Trichophyton rubrum*, составляя от 70 до 95%, за ним следует *Trichophyton interdigitale* — от 7 до 34% [6]. Дерматофиты обладают различной способностью избирательно поражать те или иные кератинсодержащие структуры кожи человека [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что микозы стоп часто осложняются аллергическими процессами, экзематизацией, вторичной пиококковой инфекцией, что ведет к определенным родам сложностям в лечении [3].

В зависимости от клинических проявлений различают следующие *формы микоза стоп:*

- сквамозная;
- сквамозно-гиперкератотическая;

- интертригинозная;
- дисгидротическая.

В летнее время года, учитывая длительно высокую температуру окружающей среды, повышенную влажность, ношение негигроскопичной и не пропускающей воздух обуви, отмечается увеличение количества больных с интертригинозной формой микоза стоп.

Патологический процесс характеризуется поражением межпальцевых складок, чаще между III и IV, IV и V пальцами. Кожа складок становится насыщенно красной и отечной, присоединяется мокнутие и мацерация эпидермиса, нередко появляются эрозии и трещины, которые могут быть довольно глубокими и болезненными. Субъективно отмечаются зуд, жжение, болезненность.

Современные схемы терапии микозов стоп включают наружное, системное и комбинированное лечение. Наружное лечение имеет ряд преимуществ: непосредственное влияние на область поражения, минимизация побочных эффектов, вызванных высокой токсичностью системных антимикотиков, а также возможность применения у пациентов, которым противопоказана системная терапия. По мнению ряда ведущих микологов, именно эффективная местная терапия, например, на стадии поражения только гладкой кожи стоп, может предотвратить дальнейшее вовлечение в грибковый процесс ногтевых пластинок.

Сегодня арсенал противогрибковых средств местного действия чрезвычайно разнообразен. Эти лекарственные препараты относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под разными торговыми названиями в виде нескольких лекарственных форм (гель, крем, лосьон). При выборе той или иной формы наружных средств немалое значение имеет локализация процесса и выраженность воспалительной реакции [9]. Применительно к микозам стоп, где существует высокая вероятность мацерации эпидермиса, а процессы в этой области характеризуются выраженным воспалением, возникает необходимость с особой осторожностью подходить к выбору той или иной лекарственной формы.

Отличаются противогрибковые наружные препараты и по эффективности. Большинство из них необходимо использовать несколько раз в сутки, а также значительно увеличивается продолжительность терапии. При местной терапии микозов стоп следует учитывать и возможность наложения бактериальной флоры на фоне грибкового поражения, которая значительно снижает эффективность лечения.

Следовательно, *препарат для эффективной местной терапии микозов стоп должен обладать следующими свойствами:*

- широким спектром антимикотической активности действующего вещества;
- дополнительным антибактериальным и противовоспалительным эффектом;
- минимальной кратностью применения;
- коротким курсом терапии;
- быть удобным в применении (легко наноситься, быстро впитываться и не окрашивать одежду).

В настоящее время эти критерии являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов [1]. В этой связи производители фармацевтической продукции

сосредоточили свое внимание на производстве высокоэффективных препаратов группы аллиламинов для наружного применения, что позволяет одновременно добиться хорошего терапевтического эффекта и избежать неблагоприятных побочных действий системных препаратов.

Ярким представителем антимикотических средств класса аллиламинов является тербинафин, обладающий широким спектром действия. В терапевтических концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность тербинафина в отношении дрожжеподобных грибов в зависимости от их вида может быть фунгицидной и фунгистатической. Противогрибковый эффект тербинафина обусловлен его способностью подавлять специфический ранний этап биосинтеза стероидов в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола с последующим внутриклеточным накоплением сквалена, вызывая в дальнейшем гибель клетки гриба. Тербинафин подавляет и метаболизирует фермент скваленэпоксидазу в клеточной мембране грибов. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450. Тербинафин не влияет на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов. Кроме того, он имеет дополнительные фармакологические эффекты – противовоспалительный и антибактериальный, что в значительной степени ускоряет процесс санации в очагах поражения и приводит к более быстрому регрессу субъективных симптомов поражения кожи (отека, зуда, жжения).

Характерные для микоза стоп упорное течение, устойчивость к терапии современными антимикотиками, склонность к рецидивам, бактериальные и аллергические осложнения, а также связанная с этим утрата трудоспособности свидетельствуют о важности проблемы не только с медицинской стороны, но и социально-экономической.

Таким образом, перспективным является дальнейшее исследование наружных средств, которые могут одновременно влиять и на микробный, и на воспалительный компоненты механизма поражения кожи при микозе стоп.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности отечественного представителя тербинафина – препарата Ламикон® Дермгель 1% (ПАО «Фармак») при мокнущих формах микоза стоп.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 35 пациентов с микозом гладкой кожи стоп, из них 21 (60,0%) – мужчины и 14 (40,0%) – женщины. Возраст пациентов варьировал от 21 до 68 лет (средний возраст –  $42,4 \pm 2,6$  года). Давность заболевания составила от 3 мес до 23 лет.

У всех пациентов клинический диагноз подтвержден на основании бактериоскопических и бактериологических исследований.

Клиническая картина у пациентов с микозом стоп была представлена интертригинозной и дисгидротической формами. Интертригинозная форма диагностирована у 22 исследуемых и представлена участками гиперемии и незначительной отечности кожи подошвенной поверхности стоп, образованием эрозий с четкими краями и обрывками эпидермиса (рис. 1). При дисгидротической форме (у 13 пациентов)



клинически заболевание проявлялось высыпанием пузырьков и пузырей с плотной крышкой, с прозрачным или серозно-гнойным содержимым, образованием корочек и обширных эрозий на фоне гиперемии с очерченным ободком отслоившегося эпидермиса на подошвенной поверхности в области пятки и свода стопы (рис. 2, 3).

Среди всех пациентов с микозом стоп у 23 (65,7%) заболевание осложнялось бактериальной инфекцией. Клинически процесс характеризовался явлениями гиперемии, отека, пустулезными высыпаниями, гнойными корочками, трещинами и эрозиями, беспокоил зуд. Осложненные формы микоза стоп констатировали у 80% пациентов с интертригинозной формой и у 75% — с дисгидротической. Осложнений в виде лимфангитов, лимфаденитов не выявлено.

Длительность терапии составила 7 дней с кратностью нанесения 1 раз в сутки на предварительно очищенные и высушенные пораженные участки кожи. Больные микозом стоп с островоспалительными явлениями, признаками экзематизации, характеризующимися гиперемией, отеком и экссудативными изменениями, наносили на пораженную кожу и прилегающие участки тонким слоем Ламикон® Дермгель 1%, активным действующим веществом которого является тербинафин.

Препарат обладает широким спектром противогрибковой (в отношении *T. rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*) и антибактериальной (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*) активности. Ламикон® Дермгель 1% обеспечивает высокий комплаенс, быстро впитывается в кожу, не оставляет жирных пятен, обладает охлаждающим и эпителизирующим действием. При местном использовании препарат практически не всасывается. Тербинафин, накапливаясь в роговом слое эпидермиса, достигает концентрации, необходимой для фунгицидного действия, на 7-й день использования и сохраняет ее до 7 дней после прекращения лечения. Все пациенты лечение переносили хорошо. Побочных явлений выявлено не было.

Обязательным условием при лечении пациентов было соблюдение необходимых **правил для предотвращения реинфекции микозов стоп:**

- ежедневная смена белья;
- избегание ношения тесной обуви, а также обуви из синтетических тканей, не пропускающих воздух;
- тщательное высушивание пораженных участков кожи после ее мытья;
- использование одноразовых полотенец.

Дополнительно к наружной терапии с целью предупреждения повторного инфицирования при лечении микоза стоп пациенты 1 раз в день обрабатывали обувь, как открытого, так и закрытого типа, 1% раствором тербинафина — спреем Ламикон®.

**Оценку эффективности проведенной терапии** производили на основании динамики клинических признаков (наличие или отсутствие зуда, гиперемии, отека, везикул, пустул, эрозий, трещин) в порядке их уменьшения или полного исчезновения на 7-, 14-, 21- и 28-й дни лечения, микроскопического исследования кожных чешуек, культурального исследования, данных анамнеза, клинико-лабораторных исследований.



Рис. 1. Пациент К. Микоз стоп. Интертригинозная форма



Рис. 2. Пациентка К. Микоз стоп. Дисгидротическая форма



Рис. 3. Пациент П. Микоз стоп. Дисгидротическая форма

### Результаты исследования и их обсуждение

В процессе наружного применения препарата Ламикон® Дермгель 1% выявлена положительная динамика относительно регресса основных клинических проявлений у пациентов с микозом стоп (см. таблицу). На фоне терапии отмечали исчезновение одного из основных клинических симптомов заболевания: благодаря охлаждающему эффекту кожный зуд практически полностью купировался в 77,1% случаев на 2-й, а у 22,9% исследуемых — на 3-й день лечения. Также у пациентов с интертригинозной и дисгидротической формами мы наблюдали достаточно быстрое снижение интенсивности местных островоспалительных явлений (гиперемии и отечности, жжения, мацерации, прекращение появления новых везикулезных/пустулезных

Динамика регресса основных клинических признаков микоза стоп

Признаки	Число наблюдений в период лечения, сутки				
	3-и сутки I / II	7-е сутки I / II	14-е сутки I / II	21-е сутки I / II	28-е сутки I / II
Зуд	22 (100%) / 13 (100%)	-/-	-/-	-/-	-/-
Эритема	3 (13,6%) / 1 (7,7%)	10 (45,5%) / 6 (46,2%)	9 (40,1%) / 5 (38,5%)	- / 1 (7,7%)	-/-
Отек / Экссудация	8 (36,4%) / 4 (30,8%)	11 (50,0%) / 5 (38,4%)	3 (13,6%) / 4 (30,8%)	-/-	-/-
Папулезные элементы / Инфильтрация / Пустулы	7 (31,8%) / 3 (23,0%)	8 (36,4%) / 5 (38,5%)	7 (31,8%) / 5 (38,5%)	-/-	-/-
Экскориации / Корки гнойные	8 (36,4%) / -	14 (63,6%) / 6 (46,2%)	- / 7 (53,8%)	-/-	-/-
Эрозии / Мокнутие	5 (22,7%) / -	17 (7,3%) / 8 (61,5%)	- / 5 (38,5%)	-/-	-/-

**Примечание:** I – группа пациентов с интертригинозной формой микоза стоп (n = 22); II – группа пациентов с дисгидротической формой микоза стоп (n=13).

высыпаний, ссыхание и уплощение имеющихся пузырьковых элементов, незначительная эпителизация эрозивных очагов, трещин; у всех пациентов констатировали уменьшение эритемы и шелушения) на 50–60% ко 2–3-му дню лечения.

К концу первой недели 22 (62,9%) пациента (в том числе и 17 (48,6%) пациентов с микозом стоп, осложненным бактериальной инфекцией) отмечали отсутствие зуда, наблюдалась практически полная эпителизация эрозивных очагов, исчезновение корок. Так, на 7-й день терапии у 94,3% больных отмечена полная микологическая эффективность. К концу второй недели был отмечен и полный регресс всех клинических симптомов у 97,1% пациентов, включая эпителизацию глубоких трещин и значительное уменьшение эритемы и шелушения. Полная клиническая ремиссия не достигнута лишь у 1 (2,9%) пациента с дисгидротической формой, осложненной бактериальной инфекцией, что характеризовалось наличием остаточной эритемы.

Как видно, благодаря широкому спектру действия Ламикон® Дермгель 1% положительная динамика обратного развития микотического процесса на гладкой коже стоп наблюдалась как у пациентов с неосложненным микозом стоп, так и у больных микозом стоп, осложненным вторичной пиококковой инфекцией. Этиологическое излечение было подтверждено повторным лабораторным исследованием соскобов с гладкой кожи через 7 дней после окончания лечения. Отсутствие мицелия патогенных грибов при повторном лабораторном обследовании (на 21-е и 28-е сутки) и отсутствие рецидивов/реинфицирования на протяжении 3–4 нед после лечения послужили основными критериями для оценки полноценности и эффективности лечения.

## Выводы

Изучена клиническая и микологическая эффективность препарата Ламикон® Дермгель 1% у больных интертригинозной и дисгидротической формами микоза стоп, сопровождающихся мацерацией, и препарата Ламикон спрей 1% для вторичной профилактики (обработка обуви). Сочетание противогрибковой, антибактериальной и противовоспалительной эффективности

препарата Ламикон® Дермгель 1% позволяет быстро (недельный курс применения) и эффективно устранить основные симптомы острого воспаления (зуд, отек, мацерация, мокнутие, эрозии), что имеет особую важность при смешанных грибково-бактериальных инфекциях кожи, которые наиболее часто встречаются при микозах стоп. Процент микологического излечения составил 97,1%, что позволило констатировать эффективность применения препарата Ламикон® Дермгель 1% при лечении мокнувших форм микоза стоп, а также использования Ламикона спрея 1% для обработки обуви с целью предупреждения повторного инфицирования.

## Литература

1. Айязтулов Р.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. – Донецк: Каштан, 2010. – 560 с.
2. Айязтулов Р.Ф., Юхименко В.В., Ермилова Н.В. Актуальные вопросы клиники и комплексной терапии грибковых болезней кожи и ее придатков // Журнал дерматовенерологии та косметології ім. М.О. Торсуева. – 2011. – № 3–4 (26). – С. 9–13.
3. Аль-Хатіб Омар. Мікози ступнів з проявами екзематизації: етіопатогенетичні, клінічні, лікувально-профілактичні та соціально-економічні аспекти // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1–2 (7). – С. 34–38.
4. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (42). – С. 87–92.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Даниленко В.В., Мячин В.М., Головач М.Ф. Оригінальний вітчизняний засіб теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Український журнал дерматології, венерології, косметології – 2002. – № 4 (47). – С. 35–37.
6. Королева Ж.В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Український журнал дерматології, венерології, косметології – 2013. – № 2 (49). – С. 171–175.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. – Москва: ООО «Бином-пресс», 2003. – 440 с.
8. Федотов В.П., Светашов О.М., Коваленко Ю.Б. Сравнительная фармакологическая оценка фунгицидной активности препаратов группы тербинафина // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2005. – № 1–2 (8). – С. 18–24.
9. Халдин А.А., Цыкин А.А., Изюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность «Ламизил спрея 1%» при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – N 4 (47). – С. 102–107.
10. Panagiotidou D., Koussidou T.H., Sotiriou E. et al. Onychomycosis in children. Therapeutic challenges // Ann. Dermatol. Venerol. – 2002. – Vol. 129. – P. 669.



# Ламікон®

• Terbinafine

Препарат для лікування  
грибкових уражень шкіри<sup>1,2,3</sup>



## Ламікон це:

- ✓ **широкий спектр протигрибкової дії**<sup>1,2,3</sup>
- ✓ **додаткова протизапальна та антибактеріальна активність**<sup>4,5</sup>
- ✓ **швидкий початок дії**<sup>1,2,3</sup>
- ✓ **виявляє ефективність при нетривалому лікуванні**<sup>1,2,3</sup>



Коротка інструкція до медичного застосування препарату Ламікон крем, Ламікон спрей, Ламікон демгель.

Склад лікарського засобу. Ламікон крем: 1 г крему містить тербінафіну гідрохлориду в перерахуванні на 100% безводну речовину 0,01 г. Ламікон спрей: 1 г препарату містить тербінафіну гідрохлориду в перерахуванні на 100% безводну речовину 0,01 г. Ламікон демгель: містить тербінафіну гідрохлориду в перерахуванні на 100% безводну речовину 0,01 г.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для місцевого застосування. Тербінафін. Код АТС D01A E15.

Побічні ефекти. У місцях нанесення препарату можуть виникнути почервоніння, відчуття свербіж або печіння, однак потреба у припиненні лікування у зв'язку з цим виникає рідко.

Виникнення таких алергічних проявів як свербіж, шкірні висипи (у тому числі бульозні), кропив'янка спостерігається рідко, але вимагає відміни лікування. Тому у разі виникнення будь-яких побічних реакцій необхідно звернутися за консультацією до лікаря.

З повною інформацією про препарат Ламікон крем, Ламікон спрей, Ламікон демгель можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препаратів.

Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Перелік посилань.

1. Інструкція до медичного застосування препарату Ламікон крем. 2. Інструкція до медичного застосування препарату Ламікон спрей. 3. Інструкція до медичного застосування препарату Ламікон демгель.

4. Л.А. Болотна «Роль тербінафіну в терапії грибкових уражень шкіри»//Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012.- №4. с. 108-115.

5. Л.А. Болотна, К.С. Шмелькова «Оптимізація місцевої терапії при дерматофітіях»// Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2011.- №3. с. 87-92.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. ПАТ «Фармак», Україна, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

Р.П. № UA/2714/03/01 від 20.03.2015 р., № UA/2714/02/01 від 30.03.2015 р., № UA/2714/04/01 від 18.07.2013 р.

Додаткова інформація по телефону в Києві: (044) 496-87-30.



Д.м.н., профессор  
Т.В. Бездетко

**Т.В. Бездетко**, д.м.н., профессор,  
главный аллерголог ДЗО Харьковской области,  
**Л.В. Рощенюк**, к.м.н.,  
главный дерматолог ДЗО Харьковской области,  
**И.А. Чернякова**, доцент,  
**О.Н. Хохуда**,  
**Г.В. Еременко**, доцент,  
**С.Э. Илюха**

Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьковская областная клиническая больница  
Харьковский областной кожно-венерологический диспансер № 1

## Дермальный синдром в аллергологической клинике

Диагностика и лечение поражений кожи традиционно относятся к компетенции дерматологов. Однако давно стали классическими описания дерматологических синдромов при патологии органов пищеварения, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, эндокринной патологии, диффузных болезнях соединительной ткани, крови, злокачественных опухолях, наследственных болезнях. Изменения кожи нередко являются первыми, а иногда и единственными симптомами заболеваний внутренних органов [6, 17]. Кожный синдром при этом чрезвычайно разнообразен и включает практически все дерматологические симптомы, патогенез которых в большинстве случаев недостаточно изучен.

В последнее время особая роль в развитии дермальных синдромов отводится иммунной системе самой кожи (SIS; skin immune system), которая состоит из врожденного и приобретенного (адаптивного) компонентов и до определенного периода работает автономно от системного иммунитета [1, 2]. Кожа, самый большой орган человеческого тела, выступает в качестве барьера для проникновения в организм чужеродных субстанций, располагает большим количеством субпопуляций Т-лимфоцитов, так называемая лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT; skin associated lymphoid tissue) [8, 14]; дендритных клеток Лангерганса, мастоцитов, эозинофилов, фагоцитов, Е-киллеров, гуморальных факторов врожденного иммунитета [1].

В коже, подобно тимусу, происходит созревание некоторых типов иммунных клеток. Верхние слои дермы содержат скопления тучных клеток вокруг кровеносных сосудов. На поверхности мастоцитов располагаются рецепторы, с которыми связывается Fc-фрагмент IgE, при этом происходит дегрануляция мастоцитов

и высвобождение активных компонентов в окружающие ткани, развивается реакция гиперчувствительности немедленного типа, мощная защитная реакция организма, нарушение сосудисто-тканевой проницаемости, отек, гиперемия, зуд, боль. При дегрануляции высвобождаются гистамин, гепарин, эозинофильный хемотаксический фактор, триптазы, химазы, простагландины, лейкотриены. Классическим примером кожной реакции гиперчувствительности немедленного типа являются истинно аллергические крапивница и ангионевротический отек с участием механизма IgE-опосредованной дегрануляции мастоцитов и псевдоаллергическая форма с участием тех же медиаторов, без участия иммунологических механизмов. В последнем случае дегрануляция мастоцитов вызывается так называемыми либераторами гистамина.

Хроническая крапивница имеет аутоиммунную природу, в основе которой лежит образование IgG-аутоантител, направленных против рецепторов к Fc-фрагменту IgE на мастоцитах. Связывание IgG-аутоантител с этими рецепторами приводит к дегрануляции мастоцитов. При хронической крапивнице в 20–30% случаев развивается уртикарный васкулит, в основе которого лежит образование иммунных комплексов в сосудах кожи с участием IgM, полиморфноядерных лейкоцитов и комплемента [7].

Дефекты функционирования тучных клеток способствуют развитию глистных инвазий, атопического дерматита, васкулита, генерализованных кожных инфекций. Иммунные и аллергические реакции участвуют в патогенезе большинства поражений кожи. Известны поражения кожи при первичных (врожденных) иммунодефицитах (синдромы Луи–Бар, Вискотта–Олдрича, Джоба, Брутона) [15].



Патологические изменения иммунной системы кожи проявляются склонностью к развитию инфекционных, аллергических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Описаны васкулиты кожи, развитие которых связывают с фокальной инфекцией (грибы, дрожжи, вирусы, стрептококки и др.), медикаментозной аллергией; отмечается, что этиология васкулитов зачастую остается неуточненной [10].

К так называемым аллергодерматозам относятся аллергические дерматиты, токсикоаллергические поражения кожи (токсикодермии), экзема, атопический дерматит, крапивница [2]. В большинстве случаев в аллергологическое отделение госпитализируются пациенты с различными дермальными синдромами (токсикодермии, синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона, аллергические дерматиты, многоформная эксудативная эритема, дермальные васкулиты), если появление изменений на коже и слизистых оболочках связывают с развитием медикаментозной аллергии.

**Токсикодермия (токсидермия)** — остро развивающийся диссеминированный токсикоаллергический дерматит, причиной которого служит аллерген, введенный внутрь организма, чаще всего лекарственной природы (антибиотики, сульфаниламиды, витамины группы В и др.), пищевые аллергены, а также кобальт, никель, хром. Характерен полиморфизм высыпаний: папулы, уртикарии, эритема, пузырьки, пузыри, эрозии, корки. Тяжелой буллезной формой токсикодермии является **токсико-аллергический эпидермальный некролиз (ТЭН; синдром Лайелла)** [4, 16], в основе которого — аллергические реакции гиперчувствительности III и IV типа, наиболее часто вызываемые сочетанием лекарственных, инфекционных, токсических агентов [15].

Активированные лимфоциты и макрофаги оказывают цитотоксическое действие на кератиноциты, экспрессирующие антиген, что приводит к эпидермолизу, образованию пузырей, которые легко вскрываются, образуя сплошную раневую поверхность («ошпаренная кожа»), напоминающую ожог II степени. Симптом Никольского положительный. Пузыри образуются также на слизистых оболочках полости рта, пищевода, пищеварительного тракта, органов дыхания. Заболевание характеризуется стремительным развитием, пиретической лихорадкой, интоксикацией, появлением четко очерченных эритематозных непальпируемых элементов высыпаний с темными краями, отслойкой эпидермиса, спонтанной или при трении, занимающей более 30% поверхности кожи, преимущественно на лице, туловище; инфекционными осложнениями, острой почечной недостаточностью, высокой летальностью (до 30%).

**Синдром Стивенса—Джонсона** считается «малой формой» ТЭН, высыпания локализуются не только на лице, туловище, слизистых оболочках, но и на ладонях, подошвах, тыле кистей. Имеются мишеневидные элементы, состоящие из двух зон (в центре — пузырь либо корка, по периферии — эритема). Отслойка эпидермиса занимает менее 10% кожи. Симптом Никольского отрицательный [3, 5].

Мишеневидные элементы образуются также при **многоформной эксудативной эритеме (МЭЭ)**, однако, в отличие от ТЭН, они состоят из 3 отчетливых зон: центральная — содержит пузырь или корку, затем — кольцевидный отек и зона гиперемии. Высыпания локализуются на лице, конечностях, локтях, коленях, в области кистей, запястий, слизистых оболочек (при «большой форме»), кожа туловища не поражается. Отмечаются также красные узелки, зуд, жжение. Продромальный период составляет до 24 ч,

максимум высыпаний — через 72 ч, продолжительность высыпаний — до 2 нед. Пласты эпидермального некролиза отсутствуют, симптом Никольского отрицательный.

Это острое заболевание, которое связывают с иммунными реакциями, направленными на кожу в условиях инфекции (герпес I и II типов, микоплазма, гистоплазма и др.) у предрасположенных лиц. Характерны рецидивы 1—2 раза в год. У подавляющего большинства больных МЭЭ можно отличить от ТЭН на основании типа поражений и их распределения [4]. Иногда возникают сложности при дифференциальной диагностике МЭЭ и крапивницы, в таких случаях необходимо использовать **критерии Brise**: при крапивнице в центре — нормальная кожа, новые высыпания появляются ежедневно в течение нескольких дней, недель, сопровождаются отеком лица, кистей, стоп [3].

**При дифференциальной диагностике** следует учитывать аутоиммунные поражения кожи, для которых характерно образование пузыря как первичного морфологического элемента высыпаний, так называемые буллезные дерматозы. В эту группу входят истинная, акантолитическая пузырчатка, пемфигус (вульгарная, вегетирующая, листовидная, или эксфолиативная), буллезный пемфигоид Левера, герпетиформный дерматоз Дюринга, наследственные формы (доброкачественный дерматоз Гужеро—Хейли—Хейли) [12].

Патогенез **истинной пузырчатки** связан с образованием аутоантител IgG к собственным клеткам шиповатого слоя эпидермиса, при этом разрушаются десмосомы, связывающие клетки эпидермиса между собой, образующиеся пространства заполняются межклеточной жидкостью и образуются акантолитические внутриэпидермальные пузыри на коже и слизистых оболочках. Симптомы Никольского, Асбо—Хансена положительные. Пузыри легко вскрываются, образуются эрозии, нередко присоединяется инфекция, развивается пиодермия. При проведении цитологического исследования по Тцанку обнаруживаются акантолитические клетки. Прямая реакция иммунофлуоресценции подтверждает наличие скоплений IgG в межклеточном пространстве и на клетках эпидермиса, непрямая — в сыворотке крови обнаруживаются антитела к десмосомам эпидермиса. Причины развития пузырчатки связывают с ретровирусами, наследственной предрасположенностью, формированием антител к цементирующей межклеточной субстанции, мембранам клеток шиповатого слоя. Болеют чаще женщины в возрасте 40—60 лет, начало болезни нередко связывают с перенесенными гриппом, ангиной, удалением и протезированием зубов, первые высыпания чаще появляются на слизистых оболочках рта [16].

Для **герпетиформного дерматоза Дюринга** типичен истинный полиморфизм высыпаний: эритема, волдыри, папулы с эксфолиацией, бляшки, везикулы на локтях, разгибательных поверхностях конечностей, предплечьях, реже — на шее, лице, ягодицах, крестце, затылке. Высыпания сгруппированы в виде колец, полуколец, гирлянд на отечно-эритематозном фоне, располагаются симметрично, выражены зуд и жжение. На краях отечно-эритематозных очагов могут появляться герпетиформно расположенные пузыри с напряженной плотной покрывкой, после вскрытия которых возникают мокнущие эрозии и корки, пиодермия, лихенизация.

При гистологическом исследовании в дерме обнаруживаются нейтрофилы, лизосомальные ферменты которых провоцируют отслойку базальной мембраны и формирование субэпидермальных пузырьков. При

иммунофлуоресцентном исследовании в сосочковом слое дермы обнаруживают отложения IgA в виде глыбок (по данным В.В. Козловской — из 105 биоптатов кожи в 52% случаев). Герпетиформный дерматоз Дюринга встречается редко (10 случаев на 1 млн), чаще у молодых лиц; связывают с генетической предрасположенностью (генотип HLA класса DQ2), часто сочетается с глютенной энтеропатией, повышенной чувствительностью к йоду (проба Яддасона). Характерно хроническое рецидивирующее течение болезни [11].

**Буллезный пемфигоид Левера** — своеобразная форма пузырного заболевания, отличающаяся от истинной пузырчатки клиническими, гистологическими, иммунными особенностями, прежде всего отсутствием акантолиза. Аутоантитела, IgG и реже — IgA, образуются к структурным элементам кожи, обеспечивающим межклеточную адгезию кератиноцитов и сцепление эпидермиса с дермой, к базальной мембране эпидермиса. Это приводит к образованию субэпидермальных пузырей с плотной напряженной покрывкой на краях на неизменном или отечно-эритематозном фоне. Прямой симптом Никольского отрицательный, непрямой — положительный, однако эти признаки нельзя считать специфическими.

При вскрытии пузырей образуются эрозивные поверхности. Пузырная жидкость прозрачная, в 53% случаев в ней преобладают эозинофилы (от 32 до 58%), у остальных пациентов — нейтрофилы. Существует мнение [9], что эозинофилы являются обязательным диагностическим критерием при буллезном пемфигоиде и не служат таковым при герпетиформном дерматозе Дюринга (как это считалось ранее).

Буллезный пемфигоид поражает чаще пожилых женщин (старше 70 лет), отличается благоприятным течением, часто бывает вторичным, паранеопластическим, при лимфолейкозах, раке тела матки, злокачественных опухолях почек и др. [12, 13, 16]. Слизистые оболочки поражаются редко, высыпания распространяются повсюду, кроме ладоней, подошв, головы и шеи. Преобладают эритематозно-отечные пятнистые розовато-бурые очаги, на фоне которых располагаются пузыри. В 30% случаев наблюдается спонтанное выздоровление. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости буллезным пемфигоидом Левера, значительное разнообразие изменений кожи и вариантов по типу МЭЭ, центробежной эритемы Дарье и пр.

Дифференциальная диагностика при буллезных дерматозах представляет определенные сложности, что нередко приводит к диагностическим ошибкам, которые наиболее часто допускаются дерматологами (58,6% случаев) и стоматологами, трактуящими изменения слизистых оболочек полости рта как афтозный стоматит (41,4% случаев). Для уточнения диагноза рекомендуется проведение биопсии из края первичного пузыря с захватом неизменной кожи, проведение прямой иммунофлуоресценции биоптата.

В аллерго-иммунологическом центре Харьковской областной клинической больницы наиболее часто наблюдаются больные с острой и хронической крапивницей (23,4%), кожным синдромом при медикаментозной аллергии (4,4%), в виде токсидермии (3,0%), аллергического дерматита (2,4%). В последние годы у 3 пациентов установлен синдром Стивенса–Джонсона, у 1 — синдром Лайелла, у 3 — МЭЭ. Диагноз во всех случаях кожного синдрома, кроме острой и хронической крапивницы, был установлен при участии дерматолога. В 2,3% случаев хронической крапивницы проведена биопсия кожи, в 1,4%

биоптатов обнаружены признаки васкулита. Атопический дерматит и экзема, которые также относятся к группе аллергических дерматозов, в нашем отделении наблюдались изредка в качестве сопутствующей патологии при бронхиальной астме. Сложности в диагностике поражений кожи, выборе оптимальной терапии возникают в практике аллерголога достаточно часто, даже при достаточной компетенции консультанта-дерматолога. В качестве примера приводим наше наблюдение.

**Пациентка Н., 78 лет**, направлена дерматологом в аллергологическое отделение с диагнозом герпетиформного дерматоза Дюринга, бронхиальной астмы. Диагноз был установлен на основании наличия симптомов буллезного дерматоза, высокой эозинофилии в содержимом пузыря и эозинофилии в крови до 18%.

**Жалобы пациентки:** появление пузырей на коже туловища, конечностей, сопровождавшееся умеренным зудом, чувством жжения, а также редкие приступы удушья (1–2 раза в неделю), малопродуктивный кашель, одышка при умеренной физической нагрузке, слабость.

**Из анамнеза:** считает себя больной в течение 4 нед, когда впервые без видимой причины появился умеренный зуд в области спины. За медицинской помощью не обращалась. Затем появились пузыри на нижних конечностях. Дерматолог ЦРБ по месту жительства установил диагноз: «Дерматит Дюринга». Получала дексаметазон внутривенно струйно, преднизолон в дозе 30 мг внутрь, тимоген по 1,0 внутримышечно, амоксициллин. Состояние не улучшалось, пузыри появились на туловище, верхних конечностях, частично вскрывались. Учитывая указания в анамнезе на бронхиальную астму, которой страдает много лет, и отсутствие эффекта от лечения, направлена дерматологом в аллерго-иммунологический центр ХОКБ.

**Объективно:** состояние средней тяжести, положение активное, сознание ясное, избыточного питания, выражение лица спокойное. Кожа верхних и нижних конечностей, туловища отечно-эритематозная, покрыта пузырями различной величины, диаметром от 3 до 10 см, покрывка плотная, по краям напряженная, после вскрытия образуются розовые эрозии (см. рисунок). Симптом Никольского отрицательный. На голове, лице, подошвах, ладонях кожа бледная, высыпаний нет. Видимые слизистые оболочки умеренно цианотичны.

Аускультативно: над легкими ослабленное дыхание, умеренное количество сухих свистящих и жужжащих хрипов. ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритмичны. Пульс — 72 удара в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 120/80 мм рт. ст. Пальпация живота затруднена из-за большого количества пузырей и эрозий на передней брюшной стенке.

**Лабораторные методы исследования:** общий анализ крови: гемоглобин — 110 г/л, эритроциты —  $3,45 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $9,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 61%, эозинофилы — 9%, базофилы — 0%, лимфоциты — 18%, моноциты — 12%, СОЭ — 10 мм/час. Общий анализ мочи — патологии не обнаружено.

Биохимические исследования крови: общий белок — 49,4 г/л, общий билирубин — 11,9 мкмоль/л, свободный билирубин — 2,5 мкмоль/л, связанный — 9,4 мкмоль/л, АЛТ — 37,4 ед./мл, АСТ — 14,6 ед./мл, креатинин — 66,9 мкмоль/л, мочевины — 6,5 ммоль/л, глюкоза сыворотки крови — 6,3 ммоль/л.

Иммунологические показатели: IgE — 1 434,2 МЕ/мл; комплемент — 69,4; ЦИК — 89,6%.





а



б

Пациентка Н., 78 лет. Кожные симптомы при поступлении

Коагулограмма: патологических изменений нет.

**Инструментальные методы исследования:** функция внешнего дыхания: умеренные вентиляционные нарушения по обструктивному типу; проба с бронходилататором положительная (обратимость 18,5%). ЭКГ: синусовый ритм. Рентгенография органов грудной клетки: усиление легочного рисунка. Гипертрофия левого желудочка.

Результаты обследования пациентки свидетельствовали о наличии буллезного дерматоза. В клинике проводилась дифференциальная диагностика между буллезной формой токсикодермии (синдром Лайелла, Стивенса–Джонсона), истинной пузырчаткой, буллезной формой МЭЭ, герпетиформным дерматозом Дюринга, буллезным пемфигоидом Лёвера.

Возникновение буллезных изменений в старческом возрасте, относительно благоприятное течение болезни, характер кожного синдрома (распределение высыпаний, их особенности), высокая эозинофилия содержимого пузыря позволили предположить у пациентки буллезный пемфигоид Лёвера. Консилиум с участием высококвалифицированного дерматолога согласился с данным диагнозом. Проведена терапия дексаметазоном внутривенно капельно (общая доза 68 мг), преднизолоном (общая доза 170 мг), а также серетидом в дозе 50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки ежедневно, получала также димедрол внутримышечно, зилола 1 таблетка в сутки, омес, альмагель. Кожные покровы обрабатывались водным раствором пиоктанина.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось: новые высыпания не появлялись, отмечено обратное развитие кожного синдрома. Симптомы бронхиальной обструкции купированы. Нормализовались содержание эозинофилов в периферической крови, уровень лейкоцитов. Сохранялась умеренно выраженная анемия. Выписана для продолжения лечения по месту жительства. Рекомендовано продолжить обследование для исключения онкологической патологии; наблюдение дерматолога, семейного врача; продолжить курс лечения преднизолоном с постепенным снижением суточной дозы, серетидом, вентолином.

К особенностям течения болезни следует отнести значительное повышение уровня общего IgE в крови,

сочетание буллезного пемфигоида с бронхиальной астмой, что наряду с высоким содержанием эозинофилов в содержимом пузыря, умеренной эозинофилией периферической крови свидетельствует о значительной роли гиперчувствительности немедленного типа в манифестации и течении буллезного пемфигоида Лёвера в демонстрируемом клиническом случае.

#### Литература

1. Базарный В.В. Иммунная система кожи / В.В. Базарный // Мезотерапия. – 2012. – № 2. – С. 14–16.
2. Белова О.В. Роль цитокинов в иммунологических функциях кожи / О.В. Белова, В.Я. Арион, В.И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41–55.
3. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы / Д.В. Григорьев // РМЖ. Независимое издание для практических врачей. – 2013. – № 22. – С. 1073–1084.
4. Дашук А.М. Кожные болезни. – Харьков, 2012. – 203 с.
5. Жерносек В.Ф. Синдром Стивенса–Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Мед. новости. – 2007. – № 14. – С. 8–13.
6. Иванов О.Л. Изменения кожи при патологии внутренних органов (дерматромы) / О.Л. Иванов, К.М. Ломоносов // Тер. архив. – 2003. – № 1. – С. 77–80.
7. Иванов О.Л. Современные представления об ангиитах кожи / О.Л. Иванов, В.О. Гурлус // Клин. медицина. – 1991. – № 1. – С. 32–35.
8. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология. 2-е изд., переработ. и доп. / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – ВСИ Медицина, 2012. – 520 с.
9. Козловская В.В. Об ошибках диагностики герпетиформного дерматита / В.В. Козловская // Мед. новости. – 2009. – № 16. – С. 10–11.
10. Мерцалова И.Б. Васкулиты кожи / И.Б. Мерцалова // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 36–38.
11. Попов В.Е. Дерматиты и экзема / В.Е. Попов // Дерматология в России. – 2012. – № 6. – С. 14–41.
12. Теплюк Н.П. Истинная пузырчатка и буллезный пемфигоид как паранеопластические процессы / Н.П. Теплюк // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 9. – С. 134–136.
13. Трофимова И.Б. Особенности течения буллезного пемфигоида у лиц пожилого возраста / И.Б. Трофимова, М.М. Резникова, З.А. Фаттахетдинова, А.Ю. Путищев и др. // Леч. врач. – 2013. – № 6. – С. 83–85.
14. Aguilar A. Skin associated lymphoid tissues (SALT). Its normal and pathological function / A. Aguilar // Ann. R. Acad. Nac. Med. – 2006. – 123. – P. 367–391.
15. Bradley J. Clinical immunology / J. Bradley, J. Mc Clusky. – Oxford University Press. – 1997. – 572 p.
16. Bolognia G.L. Dermatology: 2-Volume Set: 3 ed. / G.L. Bolognia, J.L. Jorizzo, J.V. Schaffer. – Elsevier Health Science UK. – 2012. – 2776 p.
17. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. – 8th ed. 2-Volume Set / [Goldsmid L., Katz St., Gilchrest B. et al.] – Ed Mc Grow Hill Professional. – 2012. – 1376 p.



## Шановні колеги!

### Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика 19–20 листопада 2015 р. проводить конференцію молодих дерматовенерологів «Дерматовенерологія в розробках молодих вчених».

Кафедра дерматовенерології НМАПО є опорною з післядипломної дерматовенерології і увосьме організовує таку конференцію.

На думку викладачів кафедр дерматовенерології післядипломної освіти, метою таких конференцій є:

- надати можливість молодим дерматовенерологам поділитися із фаховою спільнотою своїми дослідженнями, наробками, спостереженнями;
- отримати своєрідний досвід щодо вміння підготувати та викласти у сучасному академічному стилі свої матеріали;
- вислухати зауваження та відгуки провідних дерматовенерологів;
- прослухати доповіді визначних науковців у своїй галузі, що є своєрідною школою для наукової молоді.

Як показав досвід попередніх конференцій, такі зібрання виявилися корисними та цікавими як для пошукачів, так і для їх наукових керівників. Саме на таких конференціях можна ознайомитися із науковими напрямами окремих кафедр, науково-дослідного інституту, досягненнями практичних лікарів. Слід відзначити, що проблеми, які виносяться на загальне обговорення, торкаються як нових досліджень із патогенезу та терапії захворювань шкіри, діагностики та лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, так і нових досягнень у косметології. Провідні вчені-дерматовенерологи на попередніх конференціях поділилися своїми поглядами на сучасні аспекти дерматовенерології, прочитали короткі лекції. Усі доповідачі висвітлюють найновіші позиції сучасної дерматовенерології щодо патогенезу, діагностики та лікування захворювань шкіри та інфекцій, які передаються статевим шляхом. І на цьогорічній конференції запропоновано обговорити проблеми хронічних дерматозів, алергічних захворювань шкіри, спадкових дерматозів, інфекційних захворювань шкіри, захворювань придатків шкіри, захворювань шкіри у дітей, інфекцій, що передаються статевим шляхом. Крім того, уже можна відзначити безсумнівне бажання дерматовенерологів-початківців поглиблювати свої знання у галузі косметології. Аналізуючи досвід попередніх конференцій, можна стверджувати, що орієнтування наукової конференції на роботу з молодими дерматовенерологами є доцільним і стає все більш резонансним.

Уже стало традицією, що журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», підтримуючи молодих науковців, проводить нагородження кращих молодих доповідачів. Сподіваємося, що цьогорічна конференція також стане своєрідною школою з дерматовенерології. До роботи запрошуються завідувачі та викладачі кафедр, відділів науково-дослідного інституту, керівники обласних і міських диспансерів, аспіранти, магістри, клінічні ординатори, молоді лікарі-дерматовенерологи, інтерни. Молоді спеціалісти поділяться своїми досягненнями, думками, ідеями, клінічними спостереженнями.

Кафедра дерматовенерології запрошує молодих фахівців-дерматовенерологів надсилати свої матеріали, які будуть надруковані в збірнику тез, на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: Київ 03049, вул. Островського, 48.

**Місце проведення заходу:** м. Київ, НМАПО ім. Шупика, вул. Дорогожицька, 9.

Зав. кафедри дерматовенерології НМАПО  
професор Л.Д. Калюжна

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

# Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»

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

## I. Паспортна частина

**Діагноз:** гостра респіраторна інфекція.

### Коди хвороб за МКХ-10

**Примітка:** у випадках, коли респіраторна патологія має більш ніж одну локалізацію процесу і самостійно не виділена в рубриках класифікації, вона класифікується за ознакою нижчерозташованої анатомічної локалізації (наприклад трахеобронхіт шифрується як бронхіт під рубрикою J40).

- J00 – Гострий назофарингіт (нежить).
- J01 – Гострий синусит.
  - J01.0 – Гострий синусит верхньої щелепи.
  - J01.1 – Гострий фронтальний синусит.
  - J01.2 – Гострий етмоїдальний синусит.
  - J01.3 – Гострий сфеноїдальний синусит.
  - J01.4 – Гострий пансинусит.
  - J01.8 – Інший гострий синусит.
  - J01.9 – Гострий синусит, неуточнений.
- J02 – Гострий фарингіт.
  - J02.9 – Гострий фарингіт, неуточнений.
- J03 – Гострий тонзиліт.
  - J03.9 – Гострий тонзиліт, неуточнений.
- J04 – Гострий ларингіт і трахеїт.
  - J04.0 – Гострий ларингіт.
  - J04.1 – Гострий трахеїт.
  - J04.2 – Гострий ларинготрахеїт.
- J06 – Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинних або неуточнених локалізацій.
  - J06.0 – Гострий ларингофарингіт.
  - J06.8 – Інші гострі інфекції верхніх дихальних шляхів з множинними локалізаціями.
  - J06.9 – Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, неуточнена.
- J20 – Гострий бронхіт.
  - J20.9 – Гострий бронхіт, неуточнений.
- J21 – Гострий бронхіоліт.
  - J21.9 – Гострий бронхіоліт, неуточнений.
- J22 – Гостра респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів неуточнена.
- J40 – Бронхіт, неуточнений як гострий або хронічний.

**Примітка:** неуточнений бронхіт у дітей віком до 15 років може вважатися як гострий і тому вноситься в рубрику J20.

### Коротка епідеміологічна інформація

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – найбільш поширені інфекційні хвороби, що вражають усі вікові групи населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце: навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно на ГРІ хворіють 10–14 млн

осіб, що становить 25–30% усієї та близько 75–90% інфекційної захворюваності в Україні. Експерти ВООЗ відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група хвороб останніми роками має постійну тенденцію до почастищення. Соціальні причини, що пов'язані з глобальним процесом постійного зростання урбанізації, тісніші контакти людей практично в будь-якій точці земної кулі та посилення міжконтинентальних міграційних процесів сприятимуть подальшому поширенню ГРІ.

Для ГРІ властиві **2 форми епідемічного процесу** – спорадичні захворювання та епідемічні спалахи. У період епідемічного спалаху відзначається переважання певної нозології, однак ніколи етіологічна структура не буває однорідною. Дана група хвороб постійно поповнюється новими представниками, котрі можуть стати причиною тяжкої патології.

Повітряний шлях передавання збудника, висока сприйнятливість населення практично до всіх збудників ГРІ зумовлюють основну епідеміологічну особливість – швидкість та широту розповсюдження. ГРІ практично необмежені, їх частота суттєво зростає в умовах сезонного імунодефіциту, що виникає в зимовий та зимово-весняний періоди. Іноді спалахи можуть виникати й у більш ранній період, хоча це радше виняток, ніж правило.

Неодноразові випадки ГРІ навіть під час сезонного підвищення захворюваності зумовлені відсутністю перехресного імунітету не лише між представниками окремих груп, а й між окремими сероварами в межах одного виду збудника. Суттєвим є також те, що ці збудники досить стійкі в зовнішньому середовищі.

Більшості ГРІ притаманна сезонність, максимальний рівень захворюваності реєструється в осінньо-зимову, зимово-весняну, а ентеровірусної – у весняно-літню пори року.

На епідемічний процес ГРІ впливають біологічні, соціальні, природні фактори, що на сьогодні вивчені ще недостатньо. Ландшафтні, біоценотичні, кліматичні та інші умови впливають на нього, сприяють або протидіють життєдіяльності респіраторних збудників.

Епідемічний процес при ГРІ, спричинених невірусними збудниками, значно складніший внаслідок не стільки великого етіологічного розмаїття, скільки різного рівня контагіозності, меншої сприйнятливості людини, можливості збереження збудників не лише в людській популяції, а й серед тварин.

Реальна відсутність можливості застосування методів специфічної діагностики для етіологічного розшифрування кожного випадку захворювання не дає змоги виявити справжній рівень поширеності як гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), так і ГРІ іншої етіології (легіонельозні, мікоплазмові, кокові, рикетсійні тощо). Поширеність цих хвороб на земній кулі, залучення

в епідемічний процес великої кількості людей, інколи тяжкі наслідки, значні економічні збитки зумовлюють актуальність респіраторних інфекцій для людства.

### Коротка інформація про джерела інфекції, патогенез

Етіологічній структурі ГРІ найбільша частка належить вірусам, і на сьогодні відома значна кількість збудників ГРВІ, які переважно належать до 9 різних груп вірусів: грип, парагрип, адено-, РС- (респіраторно-синцитіальний), пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси.

ГРІ у дорослих найчастіше спричиняють такі бактеріальні мікроорганізми:

- переважно умовно-патогенна кокова мікрофлора (гострі фарингіти, бронхіти). Як особливо небезпечні та висококонтагіозні виокремлюють менінгококову інфекцію, дифтерію;
- легіонели;
- мікоплазми;
- хламідії.

Вони спричиняють появу різноманітних клінічних проявів – назофарингітів, ангін (гострих тонзилітів), бронхітів. Збудники цієї групи частіше, ніж віруси, зумовлюють розвиток пневмонії. У патогенезі частини з них (мікоплазмози, хламідіози, рикетсіози) велике значення має клітинний імунітет, певний дефіцит якого часто призводить до персистенції цих збудників, особливо у дітей. Відтак у багатьох випадках ми маємо справу не з черговим інфікуванням, а з реактивацією персистуючої інфекції, що необхідно враховувати під час лікування.

ГРІ, що їх спричинює умовно-патогенна мікрофлора, наперед кокова, мають переважно ознаки циклічного інфекційного процесу, що здатен до самоликвідації.

Можна виокремити такі *етапи патогенезу ГРВІ*:

- ураження чутливого епітелію: для частини ГРВІ існує певна «вибірковість» ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), пов'язана з рецепторно-лігандними взаємовідносинами, що дає змогу клінічно запідозрити етіологію ГРВІ;
- розмноження вірусів у епітелії ВДШ та його ушкодження;
- генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів;
- формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку серологічного захисту;
- усунення інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, процеси відновлення.

Важливою особливістю патогенезу ГРВІ є те, що одужання відбувається за рахунок активації клітинного захисту, антитіла з'являються пізно, вже в період ранньої реконвалесценції, мають значення переважно для профілактики повторного інфікування.

## II. Загальна частина

### III. Основна частина

#### 3.1 Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

##### 3.1.1 Профілактика

###### Обґрунтування

Профілактика ГРІ полягає в проведенні санітарно-просвітницької роботи серед громади щодо шляхів передачі інфекції, клінічних симптомів, звичайного перебігу хвороби та випадків, коли потрібна консультація лікаря.

###### Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
  - проводити санітарно-просвітницьку роботу серед громади;
- бажані:
  - у приміщеннях закладів охорони здоров'я (ЗОЗ; в місцях, доступних пацієнтам) мати друковані інформаційні матеріали, в яких висвітлено стратегії призначення антибіотиків при ГРІ;
  - під час сезону респіраторних інфекцій надавати пацієнтам інформацію про респіраторні інфекції в друкованому вигляді (див. додаток 1).

#### 3.1.2 Діагностика

##### Обґрунтування

Оскільки в даному протоколі розглядаються ГРІ, що здатні до самоликвідації без лікування, то в більшості випадків немає клінічної потреби в ідентифікації збудника. Лікар встановлює топічний діагноз та вирішує питання симптоматичної терапії та стратегії антибіотикотерапії.

###### Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
  - збір анамнезу;
  - клінічне обстеження: огляд, передня риноскопія, фарингоскопія, отоскопія, перкусія та аускультация грудної клітки, пальпація регіональних лімфатичних вузлів;
  - встановлення діагнозу;
  - інформування пацієнта про природний перебіг даної хвороби та середню її тривалість (табл. 1);
- бажані:
  - лабораторна діагностика: загальний аналіз крові (ЗАК), мазок зі слизової оболонки носа та зіва для бактеріологічного обстеження; обстеження на грип.

#### 3.1.3 Лікування

##### Обґрунтування

Залежно від тяжкості хвороби, належності пацієнта до певних груп та враховуючи вподобання пацієнта (див. 4.3), обирається стратегія антибіотикотерапії (табл. 2).

###### Необхідні дії лікаря:

- обов'язкові:
  - прийняти комплексне та зважене рішення щодо лікування пацієнта (див. додаток 2);
  - інформувати пацієнта про природний перебіг хвороби, про можливі варіанти перебігу в разі лікування, про можливі побічні реакції на лікарські засоби, що призначатимуться;
  - інформувати пацієнта про обрану стратегію антибіотикотерапії та видати рецепт на антибіотики;
  - призначити симптоматичне лікування;
  - у випадку циркуляції в громаді вірусу грипу діяти у відповідності до медико-технологічних документів, що регламентують дії лікаря при грипі;
- бажані:
  - залишити пацієнту контактний номер телефону, за яким він може телефонувати лікуючому лікарю та вирішувати можливі питання, що виникнуть упродовж лікування;
  - призначити пацієнту повторний огляд через 3 дні після початку лікування.

#### 3.1.4 Направлення в стаціонар

##### Обґрунтування

Пацієнти з факторами, що свідчать про тяжкий перебіг хвороби (див. 4.4), госпіталізуються.



**Необхідні дії лікаря:**

- обов'язкові:
  - направляти на госпіталізацію пацієнтів з показаннями до госпіталізації відповідно до пункту 4.4.

**IV. Опис етапів медичної допомоги****4.1 Розповсюджені гострі неускладнені респіраторні інфекції**

ГРІ визначається як будь-яка гостра інфекційна хвороба верхніх або нижніх дихальних шляхів (НДШ), що супроводжується розвитком респіраторного синдрому та загальноінтоксикаційними проявами різного ступеня вираженості. Клінічні прояви багато в чому схожі, диференціювати їх часто неможливо. Респіраторний синдром виступає провідним і проявляється в переважно топічному (локальному) ураженні ДШ: фарингіт, ларингіт, трахеїт тощо. Збудниками ГРІ можуть бути як віруси, так і бактерії.

До *інфекцій ВДШ* належать гострий риніт, гострий риносинусит, гострий середній отит, фарингіт/тонзиліт і ларингіт.

До *інфекцій НДШ* належать трахеїт, гострий бронхіт, бронхіоліт та пневмонія.

**Ознаки, що характерні для ГРІ:**

- скарги: більше чи менше виражені симптоми загальної інтоксикації, катаральні симптоми — дряпання, значно рідше — біль у горлі, нежить, сухий кашель;
- помірна гіперемія, переважно піднебінних дужок, м'якого піднебіння, язичка, задньої стінки глотки з наявністю зернистості (збільшені лімфатичні фолікули);
- гіперемія слизової оболонки носових ходів;
- мигдалики переважно інтактні (за винятком аденовірусної інфекції);
- кон'юнктивіт (виражений більше чи менше, залежно від виду ГРІ);
- ознаки ураження декількох відділів ВДШ;
- для кожного виду є характерним переважно ураження певного відділу ВДШ з розвитком характерної симптоматики.

Антибіотики мають обмежену ефективність у лікуванні більшості неускладнених ГРІ у дорослих і дітей. До таких належать наступні топічні діагнози:

- гострий риносинусит;
- гострий середній отит;
- гострий фарингіт/гострий тонзиліт;
- гострий ларингіт;
- гострий трахеїт;
- гострий бронхіт;
- бронхіоліт.

Більшість із цих станів, навіть без антибактеріального лікування, закінчуються одужанням, а ускладнення за відсутності антибіотикотерапії малоімовірні. Таким

Таблиця 1. Середня тривалість деяких ГРІ

ГРІ	Середня тривалість хвороби
Гострий середній отит	4 доби
Гострий фарингіт/гострий тонзиліт	1 тиждень
Гострий риносинусит	2,5 тиж
Гострий бронхіт, ларингіт, трахеїт, бронхіоліт	3 тиж

чином, ці п'ять поширених ГРІ знаходяться в центрі уваги даного протоколу. Нераціональне призначення антибіотиків призводить до медикаментозно-індукованих побічних ефектів, поширення стійких до антибіотиків мікроорганізмів у суспільстві і збільшення кількості первинних медичних консультацій через хвороби, що здатні до самолікування.

**4.2 Стратегії призначення антибактеріальних лікарських засобів (антибіотикотерапія)**

Для пацієнтів з ГРІ при первинній медичній допомозі або першому контакті з медичним співробітником (наприклад при наданні невідкладної допомоги) може бути застосовано *три стратегії лікування антибактеріальними лікарськими засобами:*

- відмова від антибактеріальних лікарських засобів (непризначення);
- відкладене в часі призначення антибактеріальних лікарських засобів (при якому застосування антибактеріальних лікарських засобів дозволяється через певний часовий проміжок, у випадку погіршення клінічного стану або відсутності позитивної динаміки);
- негайне призначення антибактеріальних лікарських засобів.

Спільне рішення лікаря та пацієнта стосовно вибору стратегії антибіотикотерапії залежить як від оцінки лікарем ризику розвитку ускладнень у разі утримання від призначення антибактеріальних засобів, так і від очікувань пацієнта щодо їх призначення. Перевага відкладеного призначення у порівнянні зі стратегією відмови від призначення полягає в тому, що воно передбачає призначення антибактеріальних лікарських засобів (виписаний рецепт, розрахована доза та кратність прийому) для незначної кількості пацієнтів, у яких можуть розвинути ускладнення, і в тому, що пацієнти, які очікують призначення антибактеріальних лікарських засобів, більш охоче погодяться з таким курсом лікування, ніж з повною відмовою від їх застосування. Саме тому відкладене призначення є важливою стратегією лікування з метою скорочення кількості випадків недоречної антибіотикотерапії.

У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, з метою лікування ГРІ використовують емпіричне антибактеріальне лікування. Перевагу надають пероральним формам антибактеріальних лікарських засобів з урахуванням поточних рекомендацій регіонального (місцевого, локального) рівня щодо найбільш частих збудників відповідно до локалізації ураження органів респіраторної системи (топічні діагнози: риніт, фарингіт, отит тощо) та їхньої антибактеріальної чутливості.

**4.2.1 Симптоматична терапія**

Переважаюча кількість ГРІ супроводжуються симптомами, медикаментозна корекція яких значно поліпшує якість життя пацієнта впродовж перебігу хвороби. Такими симптомами є гарячка, головний біль, біль у горлі, вушний біль, закладеність носа, ринорея, кашель тощо.

Існує велика кількість лікарських засобів, показаних для медикаментозної корекції зазначених симптомів. Значна кількість із цих лікарських засобів є комбінованими препаратами, дія яких спрямована на поліпшення декількох симптомів хвороби. Немає сенсу перераховувати всі можливі комбінації діючих речовин, які можуть входити до складу цих засобів.

Таблиця 2. Поради лікаря при певних стратегіях антибіотикотерапії

Стратегія антибіотикотерапії	Поради лікаря
Непризначення	<ul style="list-style-type: none"> <li>Запевнити, що антибіотики не потрібні в даний час, оскільки не можуть значною мірою вплинути на перебіг хвороби, але можуть спричинити побічні реакції (наприклад, діарею, блювання, висипку тощо).</li> <li>Призначити повторний клінічний огляд у разі, якщо стан пацієнта погіршується або відсутня позитивна динаміка</li> </ul>
Відкладене призначення	<ul style="list-style-type: none"> <li>Запевнити, що антибіотики не потрібні в даний час, оскільки не можуть значною мірою вплинути на перебіг хвороби, але можуть спричинити побічні реакції (наприклад, діарею, блювання, висипку тощо).</li> <li>Надати поради щодо того, коли розпочати прийом антибіотиків (симптоми не зникають протягом 2 діб або стан погіршується). Рецепт видати одразу.</li> <li>Призначити повторний клінічний огляд у разі, якщо стан пацієнта погіршується або відсутня позитивна динаміка через 2 доби після початку прийому антибіотиків</li> </ul>
Негайне призначення	<p>Запропонувати негайно розпочати прийом антибіотиків або подальше обстеження та лікування в стаціонарі пацієнтам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>у тяжкому стані;</li> <li>які мають симптоми та ознаки серйозної хвороби та/або ускладнення (пневмонія, мастоїдит, перитонзиллярний абсцес, перитонзиллярна флегмона, внутрішньоочні або внутрішньочерепні ускладнення);</li> <li>які належать до групи високого ризику розвитку тяжких ускладнень через вже існуючі супутні хвороби (хвороби серця, легень, нирок, печінки, нервово-м'язового апарату, імуносупресія, муковісцидоз; діти перших місяців життя, які народилися недоношеними);</li> <li>віком понад 65 років з гострим кашлем і <math>\geq 2</math> з наступних критеріїв або старше 80 років і <math>\geq 1</math> з наступних критеріїв: госпіталізація у попередньому році, цукровий діабет 1-го або 2-го типу, гостра серцева недостатність в анамнезі, поточне застосування пероральних глюкокортикоїдів;</li> <li>дитячого віку (до 2 років) з двобічним середнім отитом;</li> <li>дитячого віку з отореєю, що стала наслідком гострого середнього отиту;</li> <li>з гострим болем в горлі/гострим тонзилітом за наявності <math>\geq 3</math> критеріїв Сентора*</li> </ul>

**Примітка:** \*критерії Сентора: набряклість і наявність ексудату на мигдаликах; збільшені і болючі передньошийні лімфатичні вузли; гарячка  $>38^{\circ}\text{C}$  в анамнезі; відсутність кашлю.

Особливе місце в симптоматиці ГРІ посідає гарячка. Медикаментозну корекцію гарячки проводять наступними лікарськими засобами: парацетамол (ацетамінофен), ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, мефенамінова кислота, метамізол натрію. Різні форми випуску цих препаратів дають змогу точно дозувати їх для дітей з урахуванням маси тіла та/або віку (недостатня доза препарату є неефективною; передозування може призвести до токсичних ефектів). Ацетилсаліцилова кислота не повинна призначатися для медикаментозної корекції гарячки при ГРІ у дітей (до 18 років).

#### 4.3 Уподобання пацієнтів та їх батьків (опікунів) щодо стратегій антибіотикотерапії

Одне з центральних завдань лікаря під час консультації пацієнта, перш ніж погоджувати план лікування, полягає в оцінці міркувань пацієнта, його побоювань та очікувань стосовно лікування. Це особливо важливо при консультаціях з приводу ГРІ, коли з боку пацієнта можуть бути очікування, що антибіотик необхідний для лікування, в той час як на думку лікаря призначення антибіотиків не є клінічним показанням. Навпаки, з боку лікаря можуть бути очікування, що пацієнт прийшов спеціально з метою отримання призначення антибіотиків, у той час як пацієнт прагне лише поради та/або пересвідчення. Очевидною перевагою відкладеного призначення як стратегії у порівнянні зі стратегією непризначення є те, що пацієнт, який очікує на призначення антибіотика, може бути більш схильним погодитися з такою схемою лікування, ніж зі стратегією непризначення.

Загальні рекомендації мають спиратися на потреби пацієнта з огляду на його проблеми та очікування щодо використання антибіотиків, що будуть визначені під час медичної консультації у дорослих та дітей з ГРІ в закладах первинної медичної допомоги. Це стосується всіх етнічних і соціально-економічних груп.

#### 4.4 Показання до госпіталізації

- Частота дихання  $>30$ /хв.

- Частота серцевих скорочень  $>130$ /хв.
- Систолічний артеріальний тиск  $<90$  мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск  $<60$  мм рт. ст. (якщо це не є нормою для цього пацієнта).
- Сатурація кисню  $<92\%$  або центральний ціаноз (якщо особа не має хронічної гіпоксії в анамнезі).
- Пікова об'ємна швидкість видиху  $<33\%$  від належної.
- Змінений стан свідомості.
- Дихальна недостатність  $\geq \text{II}$  ст. (див. відповідні медико-технологічні документи).
- Температура тіла  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  і не піддається корекції лікарськими засобами.
- Вік  $\geq 65$  років.
- Соціальні показання (проживання в закладах закритого типу; нездатність до самообслуговування, що стала наслідком хвороби).

#### Література

- Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2014.
- Наказ МОЗ України від 23 лютого 2000 р. № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
- Наказ МОЗ України від 14 лютого 2012 р. № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 661/20974.
- Наказ МОЗ України від 28 вересня 2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р. за № 2001/22313.
- Наказ МОЗ України від 27 грудня 2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірного таблиця матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
- Наказ МОЗ України від 08 квітня 2014 р. № 252 «Про затвердження шостого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

#### VIII. Додатки

# Я дихаю та можу безтурботно візнавати світ

чути  пити  спати 

клінічно  
ДОВЕДЕНО

діє до  
12 годин\*

ефект  
через  
20 сек\*

БЕЗ  
консервантів

**Називін®**  
Сенситив  
Оксиметазолін



\* Інструкція з медичного застосування препарату Називін® Сенситив.

**Інформація з медичного застосування.** Склад і форма випуску: оксиметазоліну гідрохлорид 0,1 мг, краплі 5мл; оксиметазоліну гідрохлорид 0,25 мг, спрей 10мл. Фармакотерапевтична група: симпатоміметики. Код АТС R01A A05. Показання для застосування: гострі респіраторні захворювання, що супроводжуються закладеністю носа (гострий риніт), алергічний риніт, вазомоторний риніт, для відновлення дренажу та носового дихання при захворюваннях придаткових пазух порожнини носа, евстахіту, для усунення набряку перед діагностичними маніпуляціями у носових ходах. Побічна дія: іноді – печіння або сухість слизових оболонок, чхання. Рідко – реактивні гіперемія. Багатократне передозування при місцевому назальному застосуванні призводить іноді до таких системних симпатоміметичних ефектів, як тахікардія та підвищення АТ. Дуже рідко – неспокій, безсоння, втома, головний біль, нудота. Категорія відпуску: без рецепта. Повний текст в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. NASI-FPA-052015-18. Р.П. № UA/11620/01/01, UA/11682/01/01 від 18.08.2011. Виробник: Мерк Зельбстмедикаціон ГмбХ, Німеччина.

ТОВ «Такеда Україна»: 03680, м. Київ,  
вул. Червоноармійська, 55Б, тел.: 0 (44) 390 0909; www.takeda.ua



## Пам'ятка пацієнту стосовно ГРІ

### Що таке ГРІ

ГРІ визначається як будь-яка інфекційна хвороба верхніх або нижніх ДШ. Інфекції ВДШ можуть бути представлені гострим ринітом (запалення носа, нежить); гострим риносинуситом (запалення носа та приносних пазух); гострим середнім отитом (запалення середнього вуха); фарингітом/тонзилітом (запалення глотки та глоткових мигдаликів); ларингітом (запалення гортані). До інфекцій НДШ належать гострий трахеїт (запалення трахеї); гострий бронхіт (запалення бронхів); бронхіоліт (запалення бронхів найдрібнішого калібру – у дітей перших місяців життя); пневмонія (запалення легень).

Антибіотики мають обмежену ефективність у лікуванні більшості неускладнених ГРІ у дорослих і дітей.

### Шлях передачі респіраторних інфекцій

ГРІ поширюються в громаді повітряно-краплинним шляхом: хвора людина виділяє в навколишнє середовище аерозоль (дуже дрібні крапельки слизу, котрі містять збудників хвороби) під час чихання та кашлю. Даний аерозоль розповсюджується на відстань кількох метрів від хворої людини та здатен певний час перебувати в повітрі закритих приміщень. Ситуація погіршується при підвищеній вологості повітря.

### Профілактика

У сезон поширення ГРІ, в тому числі грипу, в громаді з метою запобігання інфікуванню рекомендується дотримуватися наступного:

1. Повноцінно харчуватися.
2. Достатньо спати вночі.
3. Провітрювати приміщення кожні 2–3 год.
4. Мити руки з милом після громадського транспорту, відвідування громадських місць.
5. Уникати місць скупчення людей.
6. Не займатися самолікуванням. Дотримуватися рекомендацій сімейного лікаря.
7. При появі перших симптомів захворювання (загальна слабкість, головний біль, біль у вусі, горлі, нежить, кашель, підвищена температура тіла) звертатися до сімейного лікаря.
8. У ситуації, коли у вашому оточенні з'являється хворий на ГРІ, займати активну позицію – робити зауваження людині, яка кашляє або чихає і не прикривається хустинкою.
9. Завчасно робити профілактичні щеплення від грипу. Це створює імунний захист організму від найтяжчої ГРІ – грипу. Докладну інформацію щодо щеплень можна отримати у вашого сімейного лікаря.

### Консультація лікаря

Оглянувши вас, сімейний лікар надасть інформацію про хворобу та середні терміни її перебігу (без призначення лікування); про особливості лікування та можливі побічні реакції, що можуть виникнути під час лікування; відповідь на ваші запитання та зробить призначення.

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватися рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, а також інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

### Стратегії призначення антибактеріальних лікарських засобів (антибіотикотерапія)

Призначаючи лікування, ваш сімейний лікар обов'язково розгляне питання антибіотикотерапії. Це рішення буде обговорено з вами. Лікарем може бути обрана одна зі стратегій антибіотикотерапії: відмова від антибіотикотерапії, відкладена в часі антибіотикотерапія чи негайна антибіотикотерапія.

Обравши стратегію **відмови від антибіотикотерапії**, лікар аргументує своє рішення. Це рішення ґрунтуватиметься на тяжкості вашого стану, супутніх хворобах, попередній медичній історії (анамнезі) та ваших уподобаннях. Якщо через деякий час (з'ясуєте це з лікарем) стан вашого здоров'я не покращився або навіть погіршився, обов'язково повідомте про це лікаря; можливо, потрібно буде повторно вас оглянути і змінити призначення.

Обравши стратегію **негайної антибіотикотерапії**, лікар призначить певний лікарський засіб, розрахує разову дозу, кратність прийому протягом доби та тривалість прийому антибіотика, залишить рецепт на антибіотик. Впевніться в тому, що ви правильно зрозуміли вашого лікаря (коли розпочинати прийом лікарського засобу, в якій дозі, через який інтервал і як довго його приймати). Перед тим як розпочати прийом антибактеріального лікарського засобу, обов'язково ознайомтеся з інструкцією: зверніть увагу на рекомендовані дози, кратність прийому, умови зберігання, вказівки щодо зв'язку прийому лікарського засобу з прийомом їжі та особливості прийому (розжовувати чи ні, чим запивати тощо). Якщо через деякий час (з'ясуєте це з лікарем) стан вашого здоров'я не покращився або навіть погіршився, обов'язково повідомте про це лікаря; можливо, потрібно буде повторно вас оглянути і змінити призначення.

Обравши стратегію **відкладеної у часі антибіотикотерапії**, лікар виписує вам рецепт на антибактеріальний лікарський засіб та надасть роз'яснення, за яких умов розпочати його прийом.

### Хто, імовірно, матиме схильність до розвитку ускладнень

Призначаючи вам лікування, лікар комплексно оцінює ситуацію. Доведено, що деякі люди більшою мірою схильні до розвитку ускладнень внаслідок ГРІ, а тому для них розглядатиметься стратегія негайної антибіотикотерапії. До таких груп належать:

- пацієнти, які систематично нездужають;
- пацієнти, які мають потенційні симптоми та ознаки серйозної хвороби та/або ускладнення;
- пацієнти, які мають серйозні хвороби серця, легенів, нирок, печінки, нервово-м'язові хвороби, муковісцидоз, пригнічення імунної системи, недоношені діти та ін.;
- пацієнти віком старше 65 років, які мають два та більше з наступних критеріїв: госпіталізація у попередньому році, цукровий діабет, гостра серцева недостатність в анамнезі, поточне застосування глюкокортикоїдів; або особи віком старше 80 років з кашлем та одним або більше з перелічених вище критеріїв.

### Ваші вподобання

Ви можете ставити лікарю будь-які запитання, що пов'язані з призначенням вам антибіотика при даній ГРІ. З огляду на ваші проблеми та очікування щодо призначення антибіотиків лікарем буде прийнято зважене рішення та призначена необхідна стратегія антибіотикотерапії.

### Госпіталізація

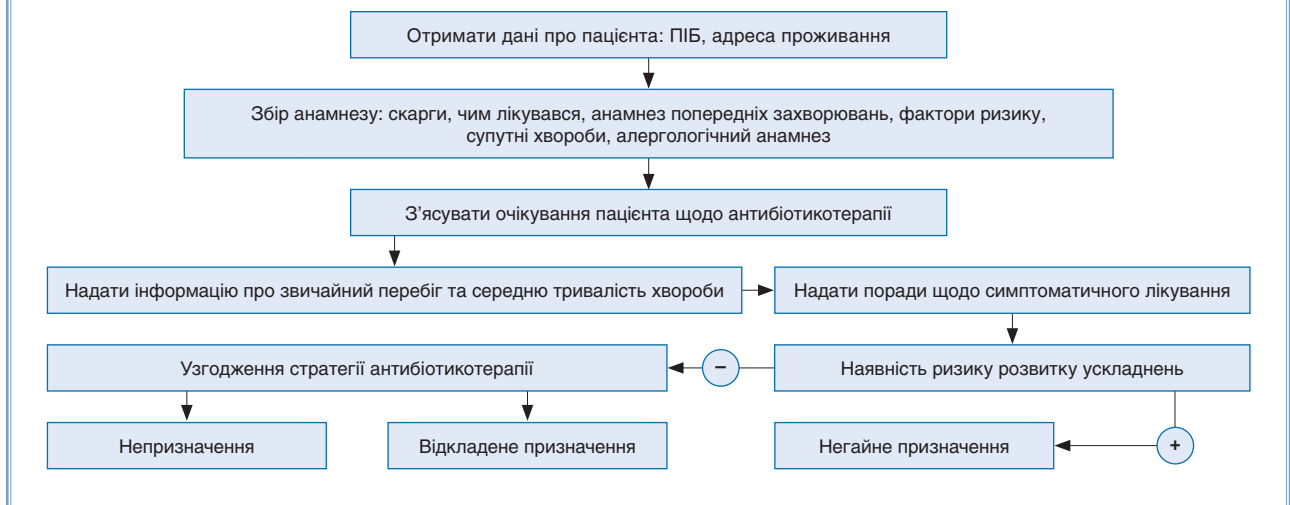
Лікар може прийняти рішення щодо вашої госпіталізації. Зазвичай, такі рішення приймаються в наступних ситуаціях:

- лікар не може гарантувати якісного лікування в амбулаторних умовах;
- потрібне негайне лікування, що вимагає частішої корекції з боку лікаря або потрібен цілодобовий нагляд медперсоналу;
- ваші соціально-побутові умови не можуть гарантувати адекватного та якісного лікування;
- ви можете стати джерелом інфікування осіб, які мешкають поряд з вами, та ін.

В стаціонарі у вас буде можливість бути цілодобово під контролем медперсоналу, що дозволить контролювати зміни в стані здоров'я та вносити відповідні корективи щодо обсягу обстеження та лікування. Як тільки ваш стан покращиться та стабілізується, ви зможете продовжити лікування вдома під наглядом вашого сімейного лікаря.

Додаток 2  
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної  
медичної допомоги «Гострі респіраторні інфекції»

### Алгоритм дій лікаря при ГРІ



#### Розробники протоколу

1. *Хобзей М.К.* Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України, д.м.н., професор (голова).
2. *Голубовська О.А.* Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор (заступник голови з клінічних питань), головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Інфекційні хвороби».
3. *Лищишина О.М.* Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н. (заступник голови з методологічного супроводу).
4. *Андрейчин М.А.* Завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Президент асоціації інфекціоністів України. Член-кореспондент Академії медичних наук України, д.м.н., професор.
5. *Бацюра Г.В.* Асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.
6. *Боднарчук Н.М.* Заступник начальника управління, начальник відділу спеціалізованої медичної допомоги Управління спеціалізованої медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.
7. *Граділь Г.І.* Доцент кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, к.м.н.
8. *Глушків Т.Г.* Завідувач бактеріологічної лабораторії Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань Міністерства охорони здоров'я України», головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Бактеріологія».
9. *Демчишина І.В.* Завідувач лабораторії вірусології та СНІД, референс-лабораторії Міністерства охорони здоров'я з діагностики грипу та ГРВІ Центральної санітарно-епідеміологічної станції Міністерства охорони здоров'я України.
10. *Дихановська Т.А.* Завідувач центру грипу та ГРВІ Центральної санітарно-епідеміологічної станції Міністерства охорони здоров'я України.
11. *Донченко Т.М.* Директор Департаменту з питань якості медичної та фармацевтичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.
12. *Дубинська Г.М.* Завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор.
13. *Зінчук О.М.* Завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор.
14. *Колеснікова І.П.* Завідувач кафедри епідеміології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Епідеміологія».

15. *Крамарьов С.О.* Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби».

16. *Кулеш О.В.* Асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

17. *Матюха Л.Ф.* Завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина».

18. *Морозов А.М.* Професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.м.н., професор.

19. *Мостовенко Р.В.* Завідувач інфекційного діагностичного боксованого відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

20. *Нетяженко В.З.* Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Терапія».

21. *Рябокоч О.В.* Завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, д.м.н., професор.

22. *Степаненко А.В.* Радник Міністра охорони здоров'я України, д.м.н., професор.

23. *Терещенко А.В.* Заступник директора департаменту, начальник управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

24. *Ткаленко У.М.* Заступник начальника управління, начальник відділу первинної медичної допомоги Управління реформ медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

25. *Фещенко Ю.І.* Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, академік Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Пульмонологія. Фтизіатрія».

26. *Хаджинова Н.А.* Головний спеціаліст відділу медико-соціальної експертизи Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

27. *Чернишова Л.І.* Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Дитяча імунологія».

28. *Широбоков В.П.* Завідувач кафедри мікробіології та вірусології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік Національної академії наук та Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Мікробіологія і вірусологія».

29. *Юрченко В.Д.* Директор Державного закладу «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», Голова Ради асоціації з невідкладної медичної допомоги, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Медицина невідкладних станів», радник Міністра охорони здоров'я.

30. *Ячнік А.І.* Провідний науковий співробітник Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

#### Методичний супровід та інформаційне забезпечення

1. *Горюх Є.Л.* Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.

2. *Мельник С.О.* Начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

3. *Мігель О.В.* Завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

4. *Шилкіна О.О.* Начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

#### Рецензенти

1. *Федорченко С.В.* Завідувач наукового відділу вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Академії медичних наук України», д.м.н., професор.

2. *Дорошенко В.О.* Професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н.

**Адреса для листування:** Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ; електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

*Друкується в скороченому обсязі*

*Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я ([www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)) та на сайті Державного експертного центру МОЗ ([www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua))*

#### Шановні колеги!

**Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Громадська організація «Всеукраїнська асоціація мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного», Всеукраїнська асоціація інфекціоністів, Українська військово-медична академія, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», Державна санітарно-епідеміологічна служба України, Головне управління державної санітарно-епідеміологічної служби м. Києва** запрошують вас взяти участь у щорічній науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, яка відбудеться **13–14 жовтня 2015 р. у м. Києві.**

#### Програмні питання конференції:

- Сучасний стан і тенденції розвитку епідемічного процесу актуальних інфекційних та паразитарних хвороб.
- Роль мінливості біологічних властивостей збудників у формуванні епідемічного процесу при інфекціях з різними механізмами передачі збудника.
- Нові інфекції та інфекції, що повертаються (емерджентні інфекції): епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, контроль.
- Соціально значущі інфекції: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика.
- Новітні підходи до діагностики та терапії інфекційних захворювань.
- Сучасний стан та напрямки вдосконалення діагностики інфекційних хвороб: технології індикації та ідентифікації збудників, стандарти і алгоритми лабораторної діагностики.
- Терапія бактеріальних, вірусних та паразитарних хвороб: проблеми, досягнення, перспективи.
- Проблеми біозагрози, біозахисту та біобезпеки в Україні.
- Актуальні питання вакцинопрофілактики і вакцинотерапії інфекційних хвороб.
- Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій.

Для участі в роботі конференції необхідно **до 15 серпня 2015 р.** надіслати на адресу оргкомітету заявку на участь та матеріали (тези).

**Питання з науково-організаційних питань:** Вітковський Олег Адамович, тел.: (044) 529-23-91; 067-911-00-10; [epidorg@i.ua](mailto:epidorg@i.ua)

**Організаційні питання:** Любченко Ольга Олександрівна, тел.: (067) 240-34-91, (095)339-4110; [Conference\\_n@ukr.net](mailto:Conference_n@ukr.net)

**Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2015 р.**

**Адреса для надсилання матеріалів і листування:** 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

**Тел.:** (044) 529-23-91, (044) 275-37-11.

**E-mail:** [epidemics@ukr.net](mailto:epidemics@ukr.net)

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



Т.Р. Уманець<sup>1</sup>, О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, В.А. Клименко<sup>2</sup>, С.Л. Няньковський<sup>3</sup>, О.М. Плахотна<sup>2</sup>,  
О.М. Ащеулов<sup>2</sup>, Е.О. Яновська<sup>2</sup>, В.П. Кандиба<sup>2</sup>, О.С. Няньковська<sup>3</sup>, М.С. Яцула<sup>3</sup>



Д.м.н.  
Т.Р. Уманець



Д.м.н.  
В.А. Клименко



Д.м.н., професор  
С.Л. Няньковський

# Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока

## Діагностика алергії до коров'ячого молока

**Х**арчова алергія взагалі, і алергія до коров'ячого молока (АКМ) зокрема, є унікальними зразками, коли повинен застосовуватися системний підхід, оскільки захворювання впливає не лише на пацієнта, але й на усю родину і соціальні умови [1].

Як і в будь-якому розділі медицини, діагноз починається з підозри. Якщо в скаргах пацієнта реєструють реакції на молоко, точний анамнез хвороби може прояснити багато аспектів діагностики.

**Під час збору анамнезу необхідно з'ясувати:**

- дату появи перших симптомів;
- природу симптомів;

- частоту їх проявів;
- термін між прийомом їжі і появою симптомів;
- кількість молока, що спричинює симптоми;
- спосіб приготування молока;
- відтворюваність реакцій;
- інтервал часу з моменту останньої реакції;
- вплив зовнішніх чинників на прояви хвороби (наприклад, фізична активність, гормональні зміни або емоційний стрес);
- відомості про щоденник харчування;
- показники фізичного розвитку (зокрема зріст);
- ранні відомості про годування (тривалість грудного вигодовування, тип дитячої суміші, введення прикорму);

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ.

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет.

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького.

- вплив елімінаційних дієт (дієти матері під час годування груддю, застосування лікувальних сумішей, соєвих продуктів та ін.);
- терапевтичні втручання та їх ефективність [2].

Під час збору анамнезу можуть бути корисними деякі загальні міркування:

- Розповіді пацієнта є неточними.
- АКМ найбільш поширена серед дітей молодшого віку, особливо з atopічним дерматитом.
- Коли в дитини з АКМ виявляється «нова» або полівалентна харчова алергія, швидше за все, вона вживає приховані джерела молока.
- За винятком шлунково-кишкової алергії, найчастіше алергічні симптоми на білок коров'ячого молока розвиваються в період від декількох хвилин до декількох годин після вживання молока, тобто за механізмом розвитку є негайного типу.
- «Справжня» АКМ зазвичай супроводжується класичними ознаками і симптомами, які маніфестують з боку шкіри, шлунково-кишкового тракту та/або дихальної системи.
- Суб'єктивні або поведінкові симптоми як єдині прояви АКМ є дуже рідкісними [3].
- Плутанина між АКМ і непереносимістю лактози є поширеним явищем.

Якщо за даними анамнезу не виключається АКМ, для діагностики необхідна елімінація молока. Коли елімінація збігається з безсимптомним періодом, для ідентифікації харчових алергенів може бути корисною відкрита оральна провокаційна проба (ОПП). Якщо не виключаються серйозні симптоми, процедура має проводитись під наглядом лікаря у медичному закладі. У дітей з екземою повторне введення усуненої їжі має здійснюватись обережно, оскільки після періоду елімінації можуть виникати реакції негайного типу. Елімінація та наступна відкрита ОПП можуть дати повне уявлення про наявність АКМ [4].

Іншим можливим інструментом діагностики АКМ є ведення харчового щоденника, тобто точний хронологічний облік усіх продуктів/напоїв споживання із записами будь-яких клінічних симптомів, що виникли. Але ця процедура дає неточні результати з причини нестійкого дотримання і суб'єктивності пацієнтів. Таким чином, цей діагностичний етап, який потребує багато часу і має багато труднощів, використовується нечасто.

Після збору анамнезу хвороби проводиться оцінка сенсibilізації до білків молока шляхом застосування наступних методів:

- шкірні тести, у тому числі шкірний прик-тест (ШПТ; безпосередній укол шкіри) і аплікаційний (патч) тест;
- оцінка вмісту сироваткових специфічних харчових IgE.

Тести для виявлення сенсibilізації здатні підтвердити або спростувати наявність специфічного IgE проти білків молока, але ізольовано вони не можуть ні підтвердити, ні спростувати діагноз АКМ. Це підтверджується тими фактами, що існують пацієнти з високим рівнем IgE, які не реагують на вживання коров'ячого молока, і навпаки, у низки дітей без сенсibilізації виявляють клінічні алергічні реакції після вживання молока. Через

неоднорідність патогенетичних механізмів АКМ визначення специфічних IgE не має 100% діагностичної цінності.

**Золотим стандартом діагностики АКМ є елімінація, провокація і повторна елімінація з використанням для фази провокації подвійної сліпої плацебо-контрольованої ОПП (ПСПКОПП) [5].**

Відкрита ОПП у разі позитивного тесту дає помилковий результат у 70% випадків [6]. Тим не менш, у дітей молодшого віку відкрита ОПП вважається достатнім доказом АКМ за наявності об'єктивних симптомів. Суб'єктивні симптоми (свербіж у горлі, відмова від їжі, нудота, головні болі) тяжче інтерпретувати, і вони потребують проведення ПСПКОПП для подальшого діагностичного уточнення. Цей комплекс діагностичних процедур, навіть у розвинених країнах, виконується тільки в декількох науково-лікувальних центрах [7].

На практиці АКМ помилково діагностують у великій кількості дітей. Це обумовлює низку проблем:

- Епідеміологію АКМ повністю не з'ясовано, і необхідні дослідження, щоб з'ясувати реальну захворюваність з використанням ПСПКОПП у великому масштабі [8].
- Велика кількість дітей лікується непотрібними елімінаційними дієтами, що призводить до погіршення стану з клінічними, соціальними і фінансовими наслідками [9].
- Кількість хибнопозитивних діагнозів порушує оцінку катамнезу хвороби [10].

За останні роки було зроблено кілька спроб, щоб спростити і стандартизувати діагностичні процедури. Найбільш відомі 4 керівництва з діагностики АКМ:

- ESPACI / ESPGHAN (European Society of Paediatric Allergy and Clinical Immunology / European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), 1999 р. – Європейського товариства з дитячої алергології та клінічної імунології та Європейського товариства з дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології;
- EAACI / GA<sup>2</sup>LEN (European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Global Allergy and Asthma European Network), 2007 р. – Європейської академії алергології та клінічної імунології та Глобальної європейської мережі алергії та астми;
- Наукові рекомендації для лікарів загальної практики, що створені за підтримки компанії-виробника. Вони стосуються лише легкого та середнього ступеня тяжкості АКМ;
- Австралійський консенсус.

Основні положення щодо діагностики АКМ відповідно до цих керівництв представлено в табл. 1.

Тим не менш, існує нестача нормативних документів з діагностики харчової алергії, зокрема АКМ, у дітей. Національні керівництва були розроблені лише в Німеччині [11, 12], Нідерландах [13], Фінляндії [14], Австралії [15] та Аргентині [16]. Національні керівництва є необхідними, бо в різних країнах існують різні умови стосовно рівня життя, поширеності АКМ в популяції, доступності методів діагностики, наявності сумішей, їх ціни, відшкодування витрат державою та ін. Завдання DRACMA – створення гнучкої, але науково обґрунтованої стратегії ведення хворих з АКМ по всьому світу.

Таблиця 1. Рекомендації з діагностики АКМ згідно з існуючими міжнародними керівництвами

Керівництва Спосіб діагностики	ESPACI / ESPGHAN <sup>1*</sup>	EAACI / GA <sup>2</sup> LEN <sup>2**</sup>	Наукові рекомендації для лікарів загальної практики <sup>3***</sup>	Австралійський консенсус <sup>4</sup>
Елімінація/ ОПП	Діагноз має базуватися на суворій, чітко визначеній харчовій елімінації і ОПП з встановленням причинно-наслідкового зв'язку між вживанням конкретного продукту (харчового білка) і появою клінічних реакцій	Дані анамнезу щодо підозри на харчову алергію + специфічні IgE	<b>Виключно дітям на грудному вигодовуванні:</b> Продовжити грудне вигодовування з елімінацією коров'ячого молока з дієти матері протягом від 2 до 4 тиж у разі atopічного дерматиту та алергічного коліту. При поліпшенні – ОПП. Якщо немає поліпшення – звичайний раціон матері. <b>При штучному вигодовуванні:</b> Елімінаційна дієта. При поліпшенні – відкрита ОПП. Якщо немає поліпшення – продовжити період елімінації з амінокислотою сумішшю або введення молока	
Шкірні тести		Тільки у разі персистуючого перебігу atopічного дерматиту середнього та важкого ступеня тяжкості – прик- та патч-тести	Дитині виключно на грудному вигодовуванні не рекомендують	Відповідні імунологічні дослідження
Специфічні IgE		Тільки у разі персистуючого перебігу atopічного дерматиту середнього та важкого ступеня тяжкості	Дитині виключно на грудному вигодовуванні не рекомендують	Відповідні імунологічні дослідження
Елімінаційна дієта		Діагностична елімінаційна дієта протягом кількох тижнів (до 4–6 тиж)	Дітям на грудному та штучному вигодовуванні – див. вище. При тяжкій формі АКМ – сувора елімінація з амінокислотою сумішшю	Діагноз підтверджується при зникненні симптомів після елімінації білка молока
ОПП		Перший крок до проведення проби – досягнення стійкої ремісії хвороби (з оцінкою дерматиту за шкалою тяжкості)	Дитині виключно на грудному вигодовуванні не рекомендується. При штучному вигодовуванні – при діагностиці проводять ОПП після елімінації. Після лікувальної елімінації ОПП проводиться в 9–12 міс, але не раніше, ніж після 6 міс елімінації. При тяжкій формі АКМ – вирішує фахівець	Якщо діагноз залишається сумнівним, рекомендовані повторні ОПП з білком коров'ячого молока

**Примітки:** \*ESPACI – European Society of Paediatric Allergy and Clinical Immunology; ESPGHAN – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; \*\*EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA<sup>2</sup>LEN – Global Allergy and Asthma European Network; \*\*\*Створення рекомендацій спонсовано компанією-виробником. Застосовуються при АКМ легкого та середнього ступеня тяжкості. У тяжких випадках пацієнт має бути направлений до фахівця.

<sup>1</sup> Host A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. Arch Dis Child. 1999; 81:80–84.

<sup>2</sup> Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance' F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopіc eczema: position paper of the EAACI and GA<sup>2</sup>LEN. Allergy. 2007; 62:723–728.

<sup>3</sup> Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child. 2007; 92:902–908.

<sup>4</sup> Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. Med J Aust. 2008; 188:109–112.

## Висновки

Діагностика АКМ починається з підозри і закінчується ОПП, яка проводиться під суворим наглядом спеціаліста. Якщо пацієнти повідомляють про реакцію на молоко, то точний анамнез може сприяти діагностичному пошуку. Збираючи анамнез, лікар повинен знати, що пацієнти та їх батьки можуть фальсифікувати та спотворювати дані. Суб'єктивні симптоми, які можуть бути розглянуті як підозра на АКМ, є поліорганичними: шкірні, респіраторні та гастроінтестинальні. При диференційному діагнозі у старших дітей та дорослих необхідно виключати непереносимість лактози.

Діагностичний алгоритм АКМ включає:

- період елімінації з подальшим введенням молока у раціон;
- ведення харчового щоденника;

- шкірні проби, у тому числі ШПТ та патч-тести;
- визначення рівнів сироваткових специфічних IgE;
- ОПП.

Ефективність, точність і діагностичні можливості цих методів розглянуті у керівництві DRACMA. У попередніх керівництвах ці методи діагностики АКМ запропоновані або послідовно, або в поєднанні. Деякі відмінності в діагностичних заходах відображають місцеві потреби та погляди. Стратегічні рішення в менеджменті АКМ залежать від локальних регіональних особливостей життя та організації медичної допомоги. Таким чином, національні документи мають бути узгоджені з рекомендаціями DRACMA, щоб забезпечити найбільш сприятливі діагностичні стратегії.

Список літератури – у редакції



Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, О.М. Плахотна,  
О.М. Ащеулов, Е.О. Яновська, В.П. Кандиба, О.С. Няньковська, М.С. Яцула

## Елімінаційна дієта в діагностиці алергії до коров'ячого молока

Загальне лікування АКМ – дієта з виключенням усіх молочних продуктів, аби уникнути впливу значущого (причинного) алергену [1]. З цієї самої причини пацієнту з підозрою на АКМ слід уникати споживання молочних продуктів до встановлення остаточного діагнозу. Особливо важливо пацієнтам з проявом небезпечних для життя симптомів, якщо це стосується органів дихання або більше, ніж однієї системи органів, уникати будь-якого контакту з білками коров'ячого молока.

Оскільки спектр проявів алергії дуже різноманітний, а більшість пацієнтів пред'являють нечіткі скарги, в установах первинної медичної допомоги як запобіжний захід має бути прописана елімінаційна дієта для більшості пацієнтів з підозрою на АКМ до верифікації діагнозу.

**На первинному етапі діагностики потрібно:**

- обґрунтувати діагностичну підозру;
- припинити прийом імовірного алергену;
- забезпечити підвищення ефективності ШПТ за рахунок зменшення запалення шкіри (особливо важливо при атопічному дерматиті);
- не застосовувати ОПП протягом елімінаційної фази.

У жодному дослідженні досі не доведена оптимальна тривалість діагностичної елімінаційної фази. З теоретичних міркувань видається обґрунтованим, що ця фаза має бути коротшою для АКМ з реакціями негайного типу в патогенезі, але довшою для клінічних синдромів – проявів алергії сповільненого типу. В деяких випадках, наприклад, при алергічному еозинофільному езофагіті та алергічному еозинофільному гастроентериті, тривалість елімінаційної дієти має становити декілька тижнів.

Загалом правила застосування елімінаційної дієти для діагностики такі самі, як і для лікування АКМ. Зокрема, лікар при організації елімінаційної дієти пацієнту повинен забезпечити:

- виключення споживання білків коров'ячого молока;
- виключення інгаляційного або шкірного контакту з коров'ячим молоком;
- уникнення споживання білків, що дають перехресні реакції (молока буйволів, кіз, овець);

- харчову адекватність раціону, особливо для дитини та при тривалому застосуванні елімінаційної дієти;
- доступне роз'яснення пацієнту для забезпечення комплаєнсу.

У більшості вікових груп, у тому числі малюків на грудному вигодовуванні та дітей старше 2 років, необхідна заміна коров'ячого молока. Матерям, що вигодовують груддю, важливо дотримуватися безмолочної дієти, але слід враховувати потреби в кальції. Дітям на штучному вигодовуванні, згідно з керівництвом, буде запропонована найменш алергенна суміш з урахуванням витрат і національних особливостей організації медичної допомоги.

**У раціоні дітей з АКМ слід уникати яловичини, оскільки доведено, що молочні продукти і м'ясо містять два схожих за складом білкових антигени [2], і 20% дітей з АКМ мають алергію на яловичину [3, 4].**

Тривалість елімінаційної дієти становить від 2 до декількох тижнів (при сповільненій алергічній реакції) [5, 6]. Якщо елімінаційна дієта неефективна, то дитині слід повернутися до звичайної дієти та звернутися до фахівців (дерматолога, гастроентеролога та ін.), враховуючи тип і тяжкість симптомів.

Якщо клінічна картина протягом елімінаційної дієти істотно поліпшується, то дитина має бути направлена до фахівця-алерголога для подальших діагностичних заходів.

### Висновки

У більшості випадків одним із принципів діагностики АКМ є елімінація молока. Тривалість елімінації має становити від одного (клінічні симптоми алергії негайного типу) до декількох тижнів (при шлунково-кишкових захворюваннях та атопічній екземі). У разі виключно грудного вигодовування елімінаційна дієта призначається матері. Необхідно забезпечити виключення інгаляційного або шкірного контакту з коров'ячим молоком. Якщо елімінаційна дієта призводить до поліпшення стану без лікування, діагноз не підтверджується до проведення додаткових тестів.

Список літератури – у редакції

Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, О.М. Плахотна,  
О.М. Ащеулов, Г.С. Сивопляс-Романова, В.П. Кандиба, О.С. Няньковська, М.С. Яцула

## Сучасні підходи щодо діагностики алергії до коров'ячого молока

Діагностика АКМ починається з підозри на таку реакцію та закінчується проведенням ОПП під наглядом спеціаліста. У діагностиці АКМ можуть бути корисними елімінаційна дієта, ведення харчового щоденника. Для точної діагностики алергологи у своєму арсеналі мають ШПТ, визначення рівнів сироваткових специфічних IgE та ОПП з молоком. У цій главі з позицій доказової медицини висвітлено питання валідності діагностичних тестів при АКМ. Було визначено п'ять рівнозначних питань:

1. Використання ШПТ для діагностики IgE-залежної АКМ у пацієнтів з підозрою на таку алергію.
2. Використання визначення специфічного IgE *in vitro* для діагностики IgE-залежної АКМ.
3. Використання визначення специфічного IgE *in vitro* для діагностики АКМ у пацієнтів з позитивним результатом ШПТ.
4. Визначення специфічного IgE *in vitro* для діагностики АКМ у пацієнтів з негативним результатом ШПТ.

5. Застосування мікрочіпів з алергенами або діагностичному з розчинним компонентом для діагностики IgE-залежної АКМ.

Для формування висновків та рекомендацій по зазначеним питанням було оброблено 3 877 статей для їх оцінки (див. рисунок).

### Питання 1. Чи можна використовувати ШПТ для діагностики IgE-залежної АКМ у пацієнтів з підозрою на таку алергію?

**Популяція:** пацієнти з підозрою на АКМ.

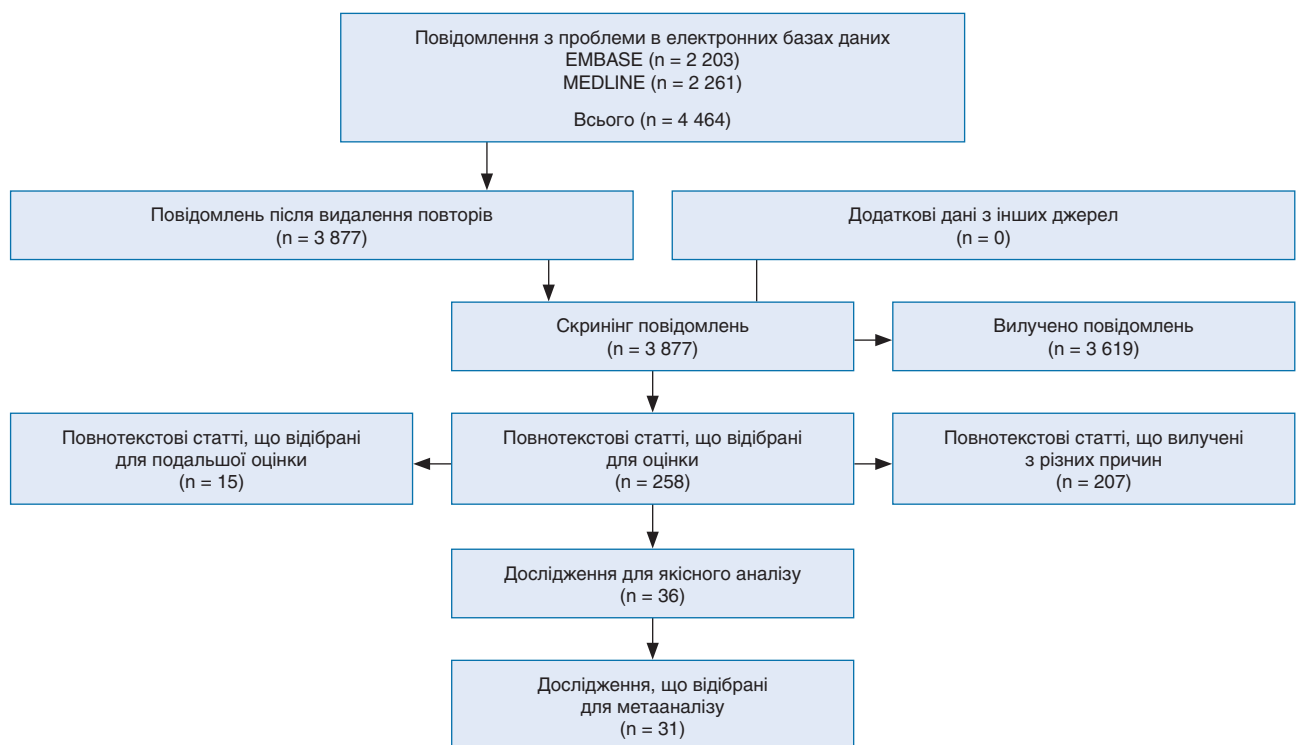
**Втручання:** ШПТ.

**Порівняння:** ОПП з молоком.

**Результати**

При оцінці результатів застосовано поняття:

- Дійсно позитивні (ДП) – діти, що були вірно оцінені як ті, що мають АКМ.
- Дійсно негативні (ДН) – діти, що були вірно оцінені як ті, що не мають АКМ.



Інформаційна база для створення сучасних рекомендацій з діагностики АКМ

- Хибнопозитивні (ХП) – діти, що були невірно оцінені як ті, що мають АКМ.
- Хибнонегативні (ХН) – діти, що були невірно оцінені як ті, що не мають АКМ.

Ці результати завжди визначають у порівнянні з відповідним стандартом – ОПП з коров'ячим молоком.

Також можливі непереконливі результати, коли виявлені негативний позитивний контроль або позитивний негативний контроль.

При створенні рекомендацій повинні враховуватися ускладнення та використання ресурсів (вартість) тесту. ШПТ може спричинювати дискомфорт або загострення екзема, які спричиняють стрес та підвищують рівень тривоги у батьків. ОПП з молоком може спричинити анафілаксію або загострення інших симптомів.

Стосовно вартості, ШПТ потребує додаткового часу перебування у клініці, однак проведення ОПП потребує значно більшого використання ресурсів.

Оцінку важливості результатів ШПТ наведено в табл. 1.

### Резюме висновків

Не існує систематичних оглядів з оцінки діагностики АКМ за допомогою ШПТ. Однак було знайдено 25 досліджень, в яких оцінювали роль ШПТ у порівнянні з ОПП у пацієнтів з підозрою на АКМ [1–25]. В усіх, крім одного дослідження, позитивним вважався ШПТ при діаметрі уртикарії  $\geq 3$  мм, в одному дослідженні –  $>4$  мм. У 4 дослідженнях брали участь пацієнти з підозрою на IgE-залежну АКМ [26–29], у 7 дослідженнях – пацієнти з atopічним дерматитом [30–36], в інших дослідженнях залучали змішану популяцію пацієнтів з різними нозологічними станами.

За допомогою критеріїв методологічної якості, запропонованих опитувальником QUADAS, виявлено, що в багатьох дослідженнях вибірка пацієнтів не була репрезентативною щодо пацієнтів, яким тест проводиться на практиці. В одному дослідженні сказано про 8% непереконливих ОПП, але не сказано про кількість непереконливих ШПТ [37].

Середня чутливість ШПТ в цих дослідженнях становила 0,67 (95% СІ: 0,64–0,70); специфічність – 0,74 (95% СІ: 0,72–0,77). Діагностична валідність тесту була подібною в дослідженнях, де з обстеження виключали пацієнтів з atopічним дерматитом (16 досліджень; чутливість – 0,71; 95% СІ: 0,68–0,75; та специфічність – 0,73; 95% СІ: 0,70–0,76). У 4 дослідженнях, які включали пацієнтів з підозрою на негайні реакції гіперчутливості до молока, чутливість тесту була

трохи вищою (0,77; 95% СІ: 0,68–0,84), а специфічність – нижчою (0,61; 95% СІ: 0,52–0,70). Досліджено вплив віку дітей на діагностичну цінність ШПТ. У дітей віком до 12 міс з підозрою на АКМ чутливість ШПТ була нижчою (0,55; 95% СІ: 0,77–0,85 – 4 дослідження) в порівнянні з дітьми старше 12 міс (0,81; 95% СІ: 0,77–0,85 – 11 досліджень). Вплив віку пацієнтів виявився незначним при оцінці специфічності тесту (0,75; 95% СІ: 0,69–0,80 проти 0,72; 95% СІ: 0,68–0,76). Загальна якість доказів отриманих результатів була дуже низькою.

### Переваги та недоліки

У пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ за даними анамнезу та негативним результатом ШПТ (діаметр  $<3$  мм) ШПТ може бути корисним для уникнення проведення високовартісної ОПП та зайвого навантаження на родину приблизно у 50% дітей. Однак при використанні ШПТ замість ОПП можна помилково виключити діагноз АКМ у 2% дітей віком старше 12 міс та 4% пацієнтів віком до 1 року (ХН результати). Ці діти будуть відпущені додому, де в них може виникнути АКМ. ХН результати можуть також призвести до марних (непотрібних) досліджень та можливого непотрібного лікування інших причин цих симптомів, у той час коли дійсна їх причина (АКМ) буде пропущена.

У пацієнтів з середньою ймовірністю АКМ за даними анамнезу та оцінки клінічних симптомів ШПТ може бути невірно оцінений як ХП у 15–28% та ХН – у 8–18% пацієнтів. Діти з ХН результатом будуть відправлені додому та можуть мати АКМ, швидше за все – анафілактичну. Це робить ШПТ непридатним як єдиний діагностичний захід, що виключає проведення ОПП у таких пацієнтів.

У пацієнтів з високою вірогідністю АКМ за даними анамнезу (анафілактична реакція у минулому) проведення ШПТ може допомогти уникнути зайвого навантаження ОПП приблизно у 50% дітей. Однак, якщо ШПТ проведений, а ОПП – ні, в такому випадку слід пам'ятати про наявність 5–6% ХП результатів. Ці діти будуть марно лікуватися з використанням елімінаційних дієт та/або штучних сумішей, що може призвести до дефіциту нутрієнтів, буде зайвим стресом для родини, також буде марно використовуватися додаткове обладнання (автоін'єктор адреналіну), а визначення дійсної причини клінічних симптомів буде відкладено.

### Висновки

В умовах (закладах), коли ОПП проводиться як рутинний метод обстеження (для 100% виключення чи підтвердження АКМ), проведення ШПТ не потрібне.

За умови, коли клініцист більш аргументовано підходить до пацієнтів, ШПТ може допомогти уникнути проведення ОПП в окремих пацієнтів. У пацієнтів з високою вірогідністю IgE-опосередкованої АКМ позитивний ШПТ (уртикарія  $\geq 3$  мм) може допомогти уникнути проведення ОПП у 49–70% пацієнтів, але переваги врівноважуються 5–6% ризиком отримання хибних результатів. У пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ негативний ШПТ може допомогти уникнути проведення ОПП у 67–72%, але з ризиком наявності 2–4% ХН результатів. Тому у пацієнтів з високою або низькою вірогідністю АКМ чиста вигода від використання ШПТ замість ОПП є невизначеною.

Таблиця 1. Оцінка важливості результатів ШПТ

Результат	Бальна оцінка важливості результатів
ДП	8
ДН	7
ХП	7
ХН	8
Непереконливий	5
Ускладнення тесту	3
Вартість	3



У пацієнтів з середньою вірогідністю АКМ позитивний ШПТ використовується як окреме дослідження, яке не зменшує необхідність проведення ОПП.

## Клінічні рекомендації до питання 1

### Рекомендація 1.1

За умови, коли ОПП вважається необхідним для діагностики IgE-опосередкованої АКМ, рекомендується використання ОПП з коров'ячим молоком як єдиний діагностичний тест без проведення ШПТ як додаткового аргументу для встановлення діагнозу (сильна рекомендація/дуже низька доказовість).

#### Визначення цінності та переваг

Ця рекомендація має цінність для запобігання марного використання ресурсів та ризику виникнення анафілактичних реакцій удома в пацієнтів з ХН результатами при використанні лише ШПТ. При проведенні ОПП кваліфікованими спеціалістами у контрольованих умовах вірогідність розвитку анафілактичних реакцій низька. Ця рекомендація також допомагає уникнути непотрібного лікування у пацієнтів, які можуть мати ХП результати ШПТ.

#### Зауваження

Ці рекомендації застосовуються тільки у клінічній практиці, але не при наукових дослідженнях.

### Рекомендація 1.2

За умови, коли проведення ОПП не вважається вкрай необхідним у всіх пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ, у пацієнтів з високою вірогідністю АКМ пропонується використання ШПТ для відбору пацієнтів з метою уникнення проведення ОПП у дітей з позитивним результатом (умовна рекомендація/низька доказовість).

#### Визначення цінності та переваг

Ця рекомендація має значення для уникнення зайвих навантажень на родину та зниження ймовірного розвитку анафілактичних реакцій при проведенні ОПП з коров'ячим молоком. Приблизно 50–70% ОПП вдається уникнути, що має економічний ефект. Використання даної рекомендації дає змогу зменшити рівень непотрібного лікування приблизно у 1 з 20 пацієнтів, що мають ХП результати.

#### Зауваження

Велика вірогідність АКМ може бути встановлена на підставі даних анамнезу, коли виявлені анафілактичні реакції в минулому.

### Рекомендація 1.3

За умови, коли проведення ОПП не вважається необхідним у всіх пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ, у пацієнтів з середньою вірогідністю АКМ рекомендується використання ОПП як єдиного діагностичного дослідження без проведення ШПТ для підтвердження діагнозу (сильна рекомендація/дуже низька доказовість).

#### Визначення цінності та переваг

У цьому випадку велика кількість пацієнтів може мати хибні результати ШПТ, тому застосування рекомендації допоможе уникнути марного використання ресурсів та ризику розвитку анафілактичної реакції вдома. Рекомендація дає змогу значно знизити ризик розвитку анафілактичної реакції, коли ОПП проводиться досвідченими спеціалістами у контрольованих умовах. Також рекомендація допомагає уникнути непотрібного лікування пацієнтів з ХП ШПТ.

## Зауваження

Середня вірогідність АКМ може бути визначена на підставі анамнезу та клінічної картини.

### Рекомендація 1.4

За умови, коли проведення ОПП не є необхідними у всіх пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ, у пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ рекомендується використання ШПТ для сортування пацієнтів та уникнення проведення ОПП у дітей з негативним результатом ШПТ (умовна рекомендація/низький рівень доказовості).

#### Визначення цінності та уподобання

Ця рекомендація має порівняно велике значення для економії ресурсів – 70% випадків проведення ОПП вдалося уникнути. Це також дає змогу зменшити кількість алергічних реакцій (можливих та легкого ступеня) приблизно в 1 з 25–50 пацієнтів, що були класифіковані як ХН.

#### Зауваження

Низька ймовірність АКМ може бути оцінена на підставі даних анамнезу та клінічних симптомів (наприклад, у пацієнтів з нез'ясованими шлунково-кишковими симптомами).

## Питання 2. Чи можливо використовувати визначення специфічного IgE *in vitro* для діагностики IgE-залежної АКМ?

**Популяція:** пацієнти з підозрою на АКМ.

**Втручання:** визначення *in vitro* специфічного IgE до коров'ячого молока.

**Порівняння:** ОПП з коров'ячим молоком.

#### Результати

Оцінку важливості визначення *in vitro* специфічного IgE до коров'ячого молока в діагностиці АКМ наведено в табл. 2.

#### Резюме висновків

Не існує системних оглядів з оцінки вірогідності діагностики АКМ за допомогою визначення специфічного IgE до коров'ячого молока. Знайдено 25 досліджень, в яких оцінювали роль визначення специфічного IgE до коров'ячого молока у порівнянні з ОПП у пацієнтів з підозрою на АКМ [38–62]. У 17 дослідженнях використовували методики CAP-RAST або FEIA, у 13 з цих досліджень нормальним рівнем специфічного IgE вважали 0,35 МО/л, у 2 – 0,7 МО/л та ще у 2 не було повідомлено про референтні значення. У 5 дослідженнях використовували Phadebas-RAST-методику, по одному – PRIST-RAST, Allercoat EAST та Magic Lite. Використовуючи критерії методологічної якості опитувальника QUADAS,

Таблиця 2. Оцінка важливості визначення специфічного IgE

Результат	Бальна оцінка важливості результатів
ДП	8
ДН	7
ХП	6
ХН	8
Непереконливий	5
Ускладнення тесту	4
Вартість	4

зроблено висновок, що вибірка обстежених у дослідженні не репрезентативна для пацієнтів, яким проводять цей тест на практиці.

Для підготовки рекомендацій використовували дані досліджень, які виконані із застосуванням методик UniCAP та CAP-System FEIA, бо ці техніки на сьогодні є найбільш поширеними. Загальна чутливість визначення специфічного IgE згідно з методиками CAP-RAST та FEIA – 0,72 (95% CI: 0,69–0,75), специфічність – 0,57 (95% CI: 0,54–0,60) при референтному значенні 0,35 МО/л. Чутливість вимірювання специфічного IgE до коров'ячого молока була нижчою у пацієнтів, що страждають на atopічний дерматит (8 досліджень; чутливість – 0,62, (95% CI: 0,58–0,67), специфічність – 0,62 (95% CI: 0,57–0,66).

Вивчено вплив віку на точність визначення специфічного IgE до коров'ячого молока при діагностиці АКМ. У дітей молодше 12 міс з підозрою на АКМ чутливість є вищою (0,77; 95% CI: 0,71–0,83; 2 дослідження) порівняно з дітьми старше 12 міс (0,52; 95% CI: 0,45–0,58; 6 досліджень) зі зворотною різницею у специфічності (0,52; 95% CI: 0,45–0,59 та 0,71; 95% CI: 0,64–0,77 відповідно).

Загальна чутливість досліджень при методиках CAP-RAST та FEIA при референтному значенні 0,7 МО/л була 0,58 (95% CI: 0,52–0,65), специфічність – 0,76 (95% CI: 0,70–0,81). У 2 дослідженнях також вивчали достовірність визначення рівня специфічного IgE до коров'ячого молока з референтним значенням 2,5 МО/л, 3,5 МО/л та 5,0 МО/л. Чутливість методу при референтному значенні 2,5 МО/л була 0,48 (95% CI: 0,35–0,60), специфічність (95% CI: 0,88–0,98). Чутливість досліджень при референтному значенні 3,5 МО/л – 0,25 (95% CI: 0,17–0,33), специфічність – 0,98 (95% CI: 0,94–1,00). Подальше збільшення референтного значення до 5,0 МО/л не покращувало точність вимірювання (чутливість – 0,30 (95% CI: 0,19–0,42), специфічність – 0,99 (95% CI: 0,94–1,00). Загалом якість доказів за результатами була дуже низькою.

#### **Переваги та недоліки**

У пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ за даними анамнезу та оцінки клінічних симптомів негативний результат вимірювання специфічного IgE до коров'ячого молока (тобто <0,35 МО/л) може допомогти запобігти проведенню обтяжливої та високоартісної ОПП з коров'ячим молоком приблизно у 49–69% протестованих пацієнтів. Однак у 2% дітей молодших 12 міс та приблизно 5% дітей старше 12 міс виявлені ХН результати. Ці діти у подальшому мають загрозу розвитку АКМ вдома. ХН результати також можуть призвести до проведення непотрібних досліджень та марних витрат на лікування інших причин симптомів, поки дійсна причина (АКМ) буде пропускатися.

У пацієнтів з середньою вірогідністю АКМ вимірювання специфічного IgE до коров'ячого молока у сироватці крові з порогом  $\geq 0,35$  МО/л може невірно класифікувати 17–29% пацієнтів як ХП та 9–19% – як ХН. Це робить неможливим застосування визначення специфічного IgE як єдиного тесту для запобігання проведенню ОПП з коров'ячим молоком. Однак визначення специфічного IgE до коров'ячого молока з порогом 2,5 МО/л у пацієнтів з середньою ймовірністю АКМ дає змогу уникнути проведення ОПП у 20%

пацієнтів з 3% ризиком неправильної оцінки. При використанні діагностичного порогу специфічного IgE 3,5 МО/л у цих пацієнтів можна уникнути проведення ОПП в 10% пацієнтів та виключити 1% ХН результатів. Однак наведені вище оцінки валідності тесту з референтними значеннями 2,5 та 3,5 МО/л ґрунтуються лише на даних одного дослідження, яке було проведене за участю дітей віком молодше 12 міс. Група експертів, що працювала над керівництвом, вважає ці дані достатньо надійними, щоб враховувати їх при створенні рекомендацій.

У пацієнтів з високою вірогідністю АКМ за даними анамнезу (наприклад анафілактична реакція в минулому) визначення специфічного IgE до коров'ячого молока у сироватці може допомогти уникнути ризику та навантаження при проведенні ОПП з коров'ячим молоком приблизно у 47–70% випадків. Можливо 6% ХП результатів у дітей старше 12 міс. Ці діти можуть необґрунтовано лікуватися із застосуванням елімінаційної дієти та/або суміші, що може призвести до дефіциту нутрієнтів, стресу в родині, використання превентивних заходів (автоін'єктора з адреналіном) та відтермінування діагностики дійсних причин симптомів.

У пацієнтів з високою вірогідністю АКМ визначення специфічного IgE до коров'ячого молока у сироватці з діагностичним порогом 0,7 МО/л може допомогти уникнути проведення ОПП в 50% пацієнтів, що асоціюється з 5% ризиком отримання ХП результатів. У таких пацієнтів, використовуючи поріг 2,5 МО/л, можна уникнути проведення ОПП приблизно в 40% випадків та виключити 1% ХП результатів. Використання порогу 3,5 МО/л може запобігти проведенню ОПП у 20% пацієнтів та виключити 0,4% ХП результатів. Однак, як було зазначено вище, оцінка точності тесту з референтними значеннями 2,5 та 3,5 МО/л базувалася на результатах одного дослідження, яке було зроблене у дітей віком до 12 міс.

#### **Інші міркування**

Визначення рівня специфічного IgE до коров'ячого молока у випадках, коли ОПП виконується обов'язково, є зайвим, враховуючи обмежену чутливість і специфічність вимірювання IgE у порівнянні з ОПП.

#### **Висновки**

У пацієнтів з підозрою на АКМ немає переваги у визначенні специфічного IgE до коров'ячого молока замість ОПП. Діагностична цінність такої заміни дуже низька.

У ситуаціях, коли ОПП проводиться як обов'язкове дослідження, немає необхідності проводити визначення специфічного IgE до коров'ячого молока. В умовах, коли застосовується більш аргументований підхід, визначення специфічного IgE може допомогти уникнути проведення ОПП в окремих пацієнтів. У пацієнтів з низькою ймовірністю АКМ негативний результат при визначенні специфічного IgE до коров'ячого молока з порогом 0,35 МО/л може допомогти уникнути проведення ОПП у 49–69% протестованих пацієнтів з ризиком отримання 2–5% ХН результатів.

У пацієнтів із середньою ймовірністю АКМ застосування визначення специфічного IgE до коров'ячого молока з порогом  $\geq 0,35$  МО/л як єдиного діагностичного заходу не дає змоги знизити необхідність проведення ОПП.

У пацієнтів з високою вірогідністю АКМ позитивний результат при визначенні специфічного IgE до коров'ячого молока з порогом  $\geq 0,35$  МО/л може допомогти уникнути проведення ОПП у 47–70% пацієнтів з 6–10% ризиком отримання ХП результатів.

## Клінічні рекомендації до питання 2

### Рекомендація 2.1

У ситуаціях, коли ОПП є необхідною для всіх пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ, рекомендується використання ОПП з коров'ячим молоком як єдиного тесту для діагностики без визначення специфічного IgE (сильна рекомендація/низька якість доказів).

#### Цінності та переваги

Рекомендація ґрунтується на уникненні значних марних витрат ресурсів та ризику розвитку анафілаксії вдома у пацієнтів, що можуть бути хибно класифіковані при визначенні тільки специфічного IgE. Ризик виникнення анафілактичної реакції при проведенні ОПП кваліфікованим фахівцем у контрольованих умовах є мінімальним. Рекомендація має значення для уникнення марного лікування пацієнтів, які можуть бути невірно оцінені як ХП шляхом визначення тільки специфічного IgE.

### Рекомендація 2.2

За умови, коли ОПП не є обов'язковою, у пацієнтів з високою вірогідністю IgE-залежної АКМ рекомендується визначення специфічного IgE з діагностичним значенням 0,7 МО/л для уникнення проведення ОПП з коров'ячим молоком у пацієнтів з позитивним результатом (умовна рекомендація/низька якість доказів).

#### Цінності та переваги

Рекомендація має значення для запобігання зайвого навантаження, марного використання ресурсів та великої вірогідності виникнення анафілактичної реакції при проведенні ОПП (проби можна уникнути у 50% пацієнтів). Ризик ХП результатів – 5%.

#### Зауваження

Висока вірогідність АКМ оцінюється на основі даних анамнезу, наприклад, наявності анафілактичної реакції.

### Рекомендація 2.3

За умови, коли ОПП не є обов'язковою, у пацієнтів з середньою вірогідністю IgE-залежної АКМ рекомендується проведення ОПП з коров'ячим молоком як єдиного дослідження без визначення специфічного IgE для діагностики (умовна рекомендація/низька якість доказів).

#### Цінності та переваги

Рекомендація має значення для уникнення марного використання ресурсів та ризику анафілактичної реакції вдома у великій кількості пацієнтів, які можуть бути невірно визначені при визначенні тільки IgE. Ризик виникнення анафілактичної реакції при проведенні ОПП кваліфікованим фахівцем у контрольованих умовах є мінімальним. Рекомендація має значення для уникнення марного лікування пацієнтів, які можуть бути невірно оцінені як ХП шляхом визначення тільки специфічного IgE.

#### Зауваження

Середня вірогідність АКМ встановлюється на підставі анамнезу та оцінки клінічних симптомів.

Такі хворі становлять більшість клінічних ситуацій. Використання вищих діагностичних значень (наприклад 2,5 МО/л) може бути корисним, але наявні дані не дають змоги зробити конкретну рекомендацію.

### Рекомендація 2.4

За умови, коли ОПП не є обов'язковою, у пацієнтів з низькою вірогідністю IgE-залежної АКМ рекомендується використання визначення специфічного IgE з діагностичним значенням  $\geq 0,35$  МО/л як засобу сортування для уникнення проведення ОПП в тих, у кого спостерігали негативні результати при визначенні специфічного IgE (умовна рекомендація/низька якість доказів).

#### Цінності та переваги

Рекомендація має відносно велике значення для запобігання необґрунтованому надмірному навантаженню та непотрібному використанню ресурсів при проведенні ОПП (50–70% проб вдалося уникнути). Ризик ХН результатів становить 2–5%.

#### Зауваження

Низька вірогідність АКМ може бути оцінена на підставі анамнезу та можливої наявності у пацієнта гастроінтестинальних симптомів.

## Питання 3. Чи можна використовувати визначення специфічного IgE *in vitro* для діагностики АКМ у пацієнтів з позитивним результатом ШПТ?

**Популяція:** пацієнти з підозрою на АКМ та позитивним результатом ШПТ.

**Втручання:** визначення специфічного IgE до коров'ячого молока *in vitro*.

**Порівняння:** ОПП з коров'ячим молоком.

#### Результати

Оцінку важливості визначення *in vitro* специфічного IgE до коров'ячого молока в діагностиці АКМ у пацієнтів з позитивним ШПТ наведено в табл. 3.

#### Резюме висновків

Не виявлено системних оглядів з даного питання. Знайдено 15 досліджень, у яких вивчали роль визначення специфічного IgE до коров'ячого молока та ШПТ у порівнянні з ОПП у пацієнтів з підозрою на АКМ [63–67, 70–77]. Тільки у 3 з цих досліджень є результати використання ШПТ та визначення специфічного IgE до коров'ячого молока разом. В усіх дослідженнях діагностичним порогом для ШПТ був розмір уртикарії  $>3$  мм. У всіх 3 дослідженнях використовували різні методи визначення специфічного IgE. В одному дослідженні результати були суперечливими,

Таблиця 3. Оцінка важливості визначення специфічного IgE у пацієнтів з позитивним ШПТ

Результат	Бальна оцінка важливості результатів
ДП	7
ДН	6
ХП	6
ХН	7
Непереконливий	4
Ускладнення тесту	4
Вартість	4



тому не бралися до уваги. Середні поєднані чутливість та специфічність з інших двох досліджень [78, 79], в яких взяли участь 36 пацієнтів, були 0,71 (95% СІ: 0,29–0,96) та 0,93 (95% СІ: 0,77–0,99). Суперечливі результати ШПТ та визначення специфічного IgE отримано у 28% пацієнтів.

За допомогою критеріїв методологічної якості, запропонованих опитувальником QUADAS, виявлено, що в одному дослідженні були залучені лише пацієнти з atopічним дерматитом, а критерії включення не були описані. В інших дослідженнях результати тестування були добре інтерпретовані. Загальна якість доказів була дуже низькою.

#### **Переваги та недоліки**

У пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ визначення рівня специфічного IgE до коров'ячого молока не є доцільним. Це може допомогти уникнути проведення ОПП тільки у 10% пацієнтів (які мають позитивні результати обох тестів) у поєднанні з ризиком 5% ХП результатів.

У пацієнтів з середньою вірогідністю АКМ та позитивними результатами ШПТ визначення рівня сироваткового специфічного IgE до коров'ячого молока може допомогти уникнути проведення ОПП у 22% випадків (пацієнти з позитивними результатами обох тестів). Однак ризик ХП результатів становить 3%.

У пацієнтів з високою вірогідністю АКМ позитивні результати ШПТ та визначення специфічного IgE може допомогти уникнути зайвого навантаження та високо-вартісних досліджень приблизно у 42% пацієнтів (позитивні результати обох тестів). Ризик ХП результатів становить 1%. Негативні результати визначення специфічного IgE у пацієнтів з позитивним ШПТ (такі суперечливі результати у 28%) потребують проведення ОПП.

#### **Висновки**

У пацієнтів з низькою вірогідністю АКМ, які мають позитивні результати ШПТ, значна користь від проведення визначення рівня специфічного IgE замість ОПП не буде отримана.

У пацієнтів з середньою та високою вірогідністю АКМ, які мають позитивні результати ШПТ, істотна перевага від визначення рівня специфічного IgE замість ОПП не визначена. Позитивні результати ШПТ та специфічного IgE можуть допомогти уникнути ОПП у 22% та 42% пацієнтів з середньою та високою вірогідністю АКМ відповідно. Однак переваги врівноважуються ризиком ХП результатів у 3% та 1% пацієнтів відповідно.

У пацієнтів з підозрою на АКМ та позитивним результатом ШПТ негативний результат визначення специфічного IgE свідчить про необхідність проведення ОПП.

### **Клінічні рекомендації до питання 3**

#### **Рекомендація 3.1**

У пацієнтів з низькою вірогідністю IgE-залежної АКМ та позитивним результатом ШПТ (уртикарія  $\geq 3$  мм) рекомендується проведення ОПП замість визначення специфічного IgE до коров'ячого молока з діагностичним рівнем  $\geq 0,35$  МО/л (умовна рекомендація/низька доказовість).

#### **Визначення цінності та переваги**

Рекомендація має значення для запобігання необґрунтованому лікуванню пацієнтів, які можуть бути

невірно класифіковані за результатами визначення тільки специфічного IgE до коров'ячого молока. Ризик анафілактичної реакції при проведенні ОПП кваліфікованим фахівцем у контрольованих умовах є низьким.

#### **Рекомендація 3.2**

У пацієнтів з середньою вірогідністю IgE-залежної АКМ та позитивним ШПТ (уртикарія  $\geq 3$  мм) рекомендується визначення рівня специфічного IgE до коров'ячого молока з діагностичним значенням  $\geq 0,35$  МО/л для запобігання проведенню ОПП у тих пацієнтів, які мали позитивні результати визначення специфічного IgE (умовна рекомендація/низька доказовість).

#### **Визначення цінності та переваги**

Рекомендація має значення для запобігання використанню ресурсів та навантаженню при проведенні ОПП (приблизно 20% та 40% проб можна уникнути у пацієнтів з середньою та високою вірогідністю АКМ відповідно). Можливе необґрунтоване лікування незначної кількості пацієнтів, що можуть бути невірно класифіковані як ХП (3% та 1% у пацієнтів з середньою та високою вірогідністю АКМ відповідно).

### **Питання 4. Чи може визначення специфічного IgE *in vitro* використовуватися для діагностики АКМ у пацієнтів з підозрою на АКМ та негативним результатом ШПТ?**

**Популяція:** пацієнти з підозрою на АКМ з негативним ШПТ.

**Втручання:** визначення специфічного IgE *in vitro*.

**Порівняння:** ОПП з коров'ячим молоком.

**Висновки:** оцінку важливості визначення *in vitro* специфічного IgE до коров'ячого молока в діагностиці АКМ у пацієнтів з негативним ШПТ наведено в табл. 4.

#### **Резюме висновків**

Не знайдено жодного систематичного огляду з даної проблеми. Існує 15 досліджень, у яких вивчали роль визначення специфічних до молока IgE та ШПТ у порівнянні з ОПП у пацієнтів з підозрою на АКМ [80–94]. Тільки 3 з цих досліджень продемонстрували результати використання ШПТ та визначення специфічних IgE разом. Усі діагностичні порогові значення, що були використані для ШПТ, – 3 мм. У зазначених 3 дослідженнях використовували різні методи визначення специфічних IgE. В одному дослідженні повідомляли про відсутність негативних результатів: усі

Таблиця 4. Оцінка важливості визначення специфічного IgE у пацієнтів з негативним ШПТ

Результат	Бальна оцінка важливості результатів
ДП	7
ДН	5
ХП	5
ХН	7
Непереконливий	4
Ускладнення тесту	4
Вартість	4

пацієнти мали або ДП, або ХП ШПТ та специфічні IgE, 4 результати були суперечливими. Під час аналізу середніх чутливості та специфічності у 2 дослідженнях, що лишилися, за участю 36 пацієнтів зазначені показники становили 0,71 (95% СІ: 0,29–0,96) та 0,93 (95% СІ: 0,77–0,99) відповідно. Суперечливі результати ШПТ та визначення специфічних IgE спостерігали у 28% пацієнтів.

За допомогою критеріїв методологічної якості, що були запропоновані в опитувальнику QUADAS, встановлено, що в одному дослідженні брали участь пацієнти з atopічною екземою, але критерії їх відбору не були зазначені. В усіх дослідженнях результати тестів були інтерпретовані у порівнянні з даними інших тестів. Загальна якість доказів за результатами цих досліджень була низькою.

#### **Преваги та недоліки**

У пацієнтів з низькою ймовірністю АКМ за даними анамнезу та клінічних проявів та в тих, що мають негативні результати ШПТ (діаметр <3 мм), визначення специфічних до молока IgE з діагностичним пороговим значенням 0,35 МО/л може допомогти уникнути проведення ОПП приблизно у 62% випадків. Однак, не зважаючи на негативні результати як ШПТ, так і визначення специфічних до молока IgE, можна очікувати, що 2% пацієнтів будуть невірно класифіковані як ХН (ті, що не мають АКМ, тоді як насправді вони її мають). Таким дітям буде дозволено перебувати вдома, тоді як у них може виникнути реакція на коров'яче молоко. ХН результати можуть також призвести до проведення непотрібних досліджень та можливого призначення лікування інших причин симптомів, у той час коли дійсна причина (АКМ) буде пропущена.

У пацієнтів з середньою та високою ймовірністю АКМ за даними анамнезу та клінічних проявів та негативними результатами ШПТ визначення специфічних IgE з діагностичним значенням 0,35 МО/л не має переваг. У таких пацієнтів дослідження можуть допомогти уникнути проведення ОПП приблизно у 47% випадків з ризиком отримання ХН результатів 8%.

У пацієнтів з високою початковою ймовірністю АКМ це може допомогти уникнути проведення ОПП з коров'ячим молоком приблизно у 30% випадків, але ризик некоректної класифікації пацієнтів як тих, що не мають АКМ, буде вищим (приблизно 17% ХН результатів).

Позитивні результати визначення специфічних IgE у пацієнтів з негативними ШПТ є показанням для проведення ОПП.

#### **Висновки**

У пацієнтів з низькою ймовірністю АКМ, які мають негативні результати ШПТ, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока може допомогти уникнути ОПП приблизно у 60% випадків. Однак ця перевага нейтралізується ризиком отримання ХН результатів приблизно у 2% пацієнтів.

У пацієнтів з середньою або високою ймовірністю АКМ, які мають негативні результати ШПТ, переваги від визначення специфічних IgE замість ОПП з коров'ячим молоком відсутні.

Пацієнтам з підозрою на АКМ, які мають негативні результати шкірних ШПТ та позитивні результати визначення специфічних IgE до молока, рекомендовано проведення ОПП.

## **Клінічні рекомендації до питання 4**

### **Рекомендація 4.1**

У пацієнтів з низькою вірогідністю IgE-залежної АКМ та негативними результатами ШПТ рекомендується визначення рівня специфічних IgE до коров'ячого молока як тест для відбору та запобігання проведенню ОПП дітям з негативним рівнем специфічних IgE (сильна рекомендація/низький рівень доказовості).

#### **Визначення цінності та переваги**

Рекомендація має відносно велике значення для запобігання зайвим витратам на проведення ОПП (60% проб не проводять). Одного з 50 пацієнтів буде невірно класифіковано як ХН.

#### **Зауваження**

Низька вірогідність АКМ може бути встановлена за даними анамнезу та, наприклад, у пацієнтів з нез'ясованими гастроінтестинальними симптомами.

### **Рекомендація 4.2**

У пацієнтів з середньою вірогідністю IgE-залежної АКМ за даними анамнезу та клінічної картини та негативними результатами ШПТ рекомендується проведення ОПП замість визначення специфічних IgE до коров'ячого молока (умовна рекомендація/низький рівень доказовості).

#### **Визначення цінності та переваги**

Рекомендація дає змогу уникнути високого ризику розвитку анафілаксії вдома у дітей, яких можуть невірно класифікувати як хибнонегативних за даними ШПТ та визначення специфічних IgE. Ризик анафілаксії у контрольованих умовах при проведенні ОПП є низьким.

#### **Зауваження**

У більшості клінічних випадків вірогідність АКМ за даними анамнезу та клініки розцінюється як середня.

### **Рекомендація 4.3**

У пацієнтів з високою ймовірністю IgE-залежної АКМ, які мають негативні результати ШПТ, рекомендується проведення ОПП замість визначення сироваткового специфічного IgE до коров'ячого молока (сильна рекомендація/низька якість доказів).

#### **Визначення цінності та переваги**

Рекомендація має відносно велике значення для уникнення марного використання ресурсів та ризику розвитку анафілактичної реакції вдома у великої кількості пацієнтів, які можуть бути невірно класифіковані як ХН при проведенні ШПТ та визначенні специфічного IgE. Враховується низька вірогідність анафілактичної реакції у контрольованих умовах при проведенні ОПП кваліфікованим фахівцем.

#### **Зауваження**

Висока ймовірність АКМ встановлюється у пацієнтів з анафілактичною реакцією в анамнезі.

## **Питання 5. Чи можливе використання мікрочіпів з алергенами або діагностикуму з розчинним компонентом для діагностики IgE-залежної АКМ?**

**Популяція:** пацієнти з підозрою на АКМ.

**Втручання:** мікрочіпи з алергеном або діагностикум з розчинним компонентом.

**Порівняння:** ОПП з коров'ячим молоком.

#### **Результати**

Оцінку важливості визначення питання наведено в табл. 5.

**Резюме висновків**

Не знайдено жодного системного огляду з даної проблеми. Існує 4 дослідження, в яких вивчали роль визначення рівня специфічного IgE до коров'ячого молока за допомогою мікрочіпів [95–98]. У 2 дослідженнях не використовували еталон, та в одному не наведено дані про точність випробувань. У 3 дослідженнях використовували саморобні алергени-мікрочіпи. В одному дослідженні використовували доступний у вільному продажі алерген-мікрочіп, однак він був змінений для цілей дослідження. Також у цьому дослідженні вивчали роль діагностичному з компонентом, що розчиняється, у порівнянні з ОПП у пацієнтів з підозрою на АКМ. Не виявлено жодного дослідження з використанням немодифікованих мікрочіпів, які є у вільному продажі, у порівнянні з ОПП з коров'ячим молоком для діагностики АКМ.

У дослідженні, в якому застосовувався модифікований мікрочіп, у дітей з підозрою на IgE-опосередковану АКМ чутливість становила 0,60 (95% CI: 0,43–0,74), специфічність – 0,84 (95% CI: 0,69–0,93).

**Висновки**

Клінічний ефект використання алергенів-мікрочіпів у діагностиці АКМ не визначено.

**Клінічні рекомендації до питання 5****Рекомендація 5.1**

Рекомендовано використання алергенів-мікрочіпів тільки для наукових досліджень з хорошим дизайном

**Таблиця 5. Оцінка важливості застосування мікрочіпів з алергеном або діагностичному з розчинним компонентом для діагностики IgE-залежної АКМ**

Результат	Бальна оцінка важливості результатів
ДП	6
ДН	5
ХП	5
ХН	6
Непереконливий	4
Ускладнення тесту	3
Вартість	5

та високою якістю проведення, які досліджують ефективність доступних у продажі мікрочіпів у порівнянні з ОПП з коров'ячим молоком у пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ.

**Рекомендація 5.2**

Рекомендовано дослідження з хорошим дизайном та високою якістю проведення з використанням діагностичному з розчинним компонентом у порівнянні з ОПП до коров'ячого молока у пацієнтів з підозрою на IgE-залежну АКМ.

*Список літератури – у редакції*

**Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, О.М. Плахотна, О.М. Ащеулов, Г.С. Сивопляс-Романова, В.П. Кандиба, О.С. Няньковська, М.С. Яцула**

## Оральний провокаційний тест

**Т**ести для виявлення АКМ (шкірні алергопроби, визначення специфічного IgE) мають невисоку точність. Крім того, дані тести є негативними за наявності відстроченої, не IgE-індукованої алергії. Провокаційні проби вважають на сьогодні золотим стандартом діагностики харчової алергії.

ОПП є комплексним дослідженням, яке потребує декількох годин від педіатра, середнього медичного персоналу й родини, а також супроводжується ризиком для пацієнта. Враховуючи частоту очікуваних реакцій, показання для проведення ОПП мають бути визначені дуже обережно. Більше того, хоча ОПП і вважають золотим стандартом діагностики АКМ упродовж багатьох років, але досі лишається багато спірних питань щодо того, які саме діти мають пройти ОПП і яка найкраща методика дослідження.

**Визначення**

ОПП з коров'ячим молоком є діагностичним дослідженням *in vivo*, що дає змогу напевно підтвердити попередню підозру на АКМ. Існує 3 методики проведення проби:

- Відкрита проба, де кожний знає, що дитині дається коров'яче молоко.
- Одиночно-сліпа проба, де педіатр знає, коли дитині дається молоко, але батьки не знають цього.
- ПСПКОПП, коли ані педіатр, ані батьки не знають, коли дитина отримує молоко.

ОПП з наступною клінічною реакцією оцінюється як «позитивна», тоді як ОПП без клінічної реакції оцінюється як «негативна». Позитивна проба даватиме уявлення щодо дози, яка сприймається, якщо така є.



Також це допоможе планувати елімінаційну дієту з частковим або повним виключенням білків коров'ячого молока.

### Негайні та відстрочені реакції після ОПП

Алергічні реакції визначають як негайні, якщо вони виникають протягом 2 год після прийому молока. Реакції уповільненого типу розвиваються пізніше 2 год [1, 2]. Деякі автори реєструють реакції уповільненого типу навіть на 7-й [3], 9-й [4] та 14-й [5] дні. Однак протягом цього періоду діагностика уповільненої алергічної реакції є дуже складною, тому що дитина повертається додому, де численні чинники навколишнього середовища (інфекції, дієтичні фактори, емоції, фізична активність та ін.) можуть ускладнювати інтерпретацію діагнозу. Часто негайні та уповільнені симптоми наявні в однієї дитини одночасно [6].

### Відкрита ОПП

Це проста процедура, яка потребує менше витрат від медичних установ. Ретельне клінічне обстеження проводиться протягом 2 год після виконання проби, повторно дитина має бути оглянута через кілька днів, що має бути зазначено в розкладі роботи клініки. Враховуючи простоту проведення, відкрита провокаційна проба є заходом першого вибору для оцінки несприятливої реакції на молоко. Однак у половині випадків відкрита позитивна провокаційна проба не відтворюється у подвійному сліпому плацебо-контрольованому тесті [7].

### Проста сліпа ОПП

При простій сліпій ОПП педіатр знає, яка саме їжа дається дитині, але батьки не знають. Ця проба використовується рідше, ніж відкрите або подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, тому що вона супроводжується такими самими труднощами, що й подвійний сліпий тест, але з менш вірогідним результатом, що обумовлене можливою суб'єктивною оцінкою дослідника. Проста сліпа ОПП може бути проведена як з плацебо, так і без нього, в залежності від потреб лікаря та тривоги у пацієнта [8].

Як правило, проста сліпа ОПП складається з двох етапів: одна проба – з молоком, друга – з плацебо. Вони можуть проводитись в один день (не менш ніж з 2-годинною перервою) або у різні дні. В один день проби можуть бути проведені тільки тоді, коли уповільнені алергічні реакції виключені заздалегідь.

У пацієнтів, у яких можуть виникнути алергічні реакції уповільненого типу, ці етапи ОПП мають проводитись через декілька днів або тижнів один від одного [9, 10]. У пацієнтів з можливістю розвитку психологічних реакцій алерген має даватись першим. У цьому разі проба з плацебо даватиметься в інший день.

При позитивній простій сліпій ОПП діагноз потребує підтвердження ПСПКОПП. При негативній простій сліпій ОПП молоко має застосовуватись відкрито [11].

### ПСПКОПП

ПСПКОПП вперше була застосована 19 травня 1973 р. для визначення алергічних реакцій до харчових продуктів у дітей з бронхіальною астмою. На сьогодні ПСПКОПП є дослідженням вибору у діагностиці АКМ. При проведенні цього дослідження тільки та людина, яка виготовляє досліджуваний продукт, знає, чим він насправді є: плацебо чи молоком. Ця людина не контактує ані з лікарем, ані з дитиною або з її родиною, вона тільки готує їжу і сортує за принципом

рандомізації. Код рандомізації отримують у закритих конвертах. Основною проблемою при підготовці плацебо є уникнення застосування продуктів, які можуть бути алергенними. Загалом, використання амінокислотних сумішей при проведенні ОПП робить це дослідження безпечнішим щодо невірних тлумачень. Якщо як плацебо використовують інші продукти, відсутність сенсibilізації має бути досліджена за допомогою шкірних тестів. Після закінчення проби коди відкривають, а результат обговорюють з пацієнтом або його батьками. Реакція на плацебо можлива, але зустрічається рідко [12].

### Відкрите чи сліпе дослідження? Загальні показання

Вибір процедури має відбуватися згідно з показаннями, зазначеними в табл. 1 (загальні показання) та табл. 2 (показання згідно з анамнезом).

Провокаційні проби можуть проводитись амбулаторно, коли ШПТ є негативним, рівень специфічного IgE до молока низький та немає даних щодо наявності в минулому переконливих симптомів негайної АКМ.

Для тих пацієнтів, які мали в анамнезі анафілактичні реакції або переконливі симптоми негайних реакцій на молоко, навіть за наявності негативних результатів лабораторних та шкірних тестів, ОПП проводиться під наглядом лікаря у стаціонарі.

### Попередня оцінка сенсibilізації до коров'ячого молока

У керівництві DRACMA наведено специфічні рекомендації для оцінки сенсibilізації з використанням шкірних прик- та аплікаційного тестів та/або визначення специфічного IgE. Слід пам'ятати, що рівень сироваткового специфічного IgE до коров'ячого молока та розміри папул при шкірному тестуванні не вказують на тяжкість можливих алергічних реакцій [3, 13].

### Діагностична елімінаційна дієта

Тестове застосування елімінаційної дієти може бути корисним для виявлення у пацієнтів порушень. Пробна елімінаційна дієта є одночасно і діагностичною, і лікувальною процедурою у дітей з підозрою на АКМ [14, 15].

### Клінічна оцінка

Для проведення процедури ОПП пацієнт має бути здоровим, не мати інфекційних епізодів лихоманки, блювання, діареї, риніту або астми [16]. Атопічний дерматит має бути в стабільному стані протягом не менше одного тижня до проведення ОПП, без коливань клінічних симптомів, що може ускладнити оцінку тесту. Збільшення проявів атопічного дерматиту більше ніж на 10 балів за шкалою SCORAD вважається мінімальним порогом для визначення достовірного погіршення атопічного дерматиту [17]. Дитина має припинити

Таблиця 1. Відкрита чи сліпа ОПП? Загальні показання

ПСПКОПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метод вибору для наукових досліджень</li> <li>• Метод вибору при хронічних алергічних захворюваннях з алергічними реакціями сповільненого типу</li> <li>• Обов'язкова при суб'єктивних симптомах</li> <li>• При непевних результатах відкритого провокаційного тесту</li> </ul>
Відкрита ОПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для оцінки негайних симптомів при IgE-залежній АКМ</li> <li>• Коли вірогідність негативного тесту висока, відкрита проба проводиться перед виконанням подвійної сліпої проби</li> </ul>

Таблиця 2. Відкрита чи сліпа ОПП? Показання згідно з анамнезом

Клінічна ситуація	Показання	Відкрита чи сліпа ОПП	Місце проведення
Анафілаксія на білки коров'ячого молока	Встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 12 міс	Відкрита	Стационар
Генералізовані або локальні реакції в одному органі (кропив'янка, ангіонабряк, блювання, респіраторні симптоми) протягом 2 год після вживання молока з позитивним результатом виявлення специфічного IgE	Встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 9–12 міс в залежності від віку	Відкрита	Стационар
Клінічні ознаки протеїн-індукованого ентероколіту, пов'язаного з коров'ячим молоком, не залежно від рівня специфічних IgE	Встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 18–24 міс в залежності від віку	Відкрита	Стационар
Атопічний дерматит середнього та тяжкого ступеня, резистентний до стандартної топічної терапії з наявністю підвищеного рівня специфічних IgE до коров'ячого молока. Атопічний дерматит різної тяжкості при асоціації з іншими алергічними симптомами (риніт, астма, діарея, блювання та ін.) незалежно від наявності специфічних IgE	Показано	Подвійно-сліпа	Стационар
Клінічна ситуація не характерна для АКМ, відсутні алергічні реакції негайного типу, але пацієнт та його батьки впевнені щодо наявності АКМ та усі клінічні прояви пов'язують з вживанням молока	Показано	Подвійно-сліпа	Стационар
Перше введення молока в дитини, що сенсibilізована до білків коров'ячого молока	Показано	Відкрита	Стационар
Повторне введення молока після елімінаційної дієти, що тривала кілька місяців, незалежно від рівня специфічних IgE у разі відсутності клінічних ознак АКМ	Показано	Відкрита	Стационар
Клінічні суб'єктивні симптоми (нудота, абдомінальний біль, свербіж та ін.)	Показано	Подвійно-сліпа	Стационар
Клінічна картина алергічної реакції сповільненого типу (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроентерофагеальний рефлюкс) з відсутністю специфічних до молока IgE	Показано	Відкрита	Вдома

вживання антигістамінних препаратів щонайменше за 72 год перед ОПП [18].

### Переваги ОПП

Перевагами позитивної ОПП є переконливий діагноз АКМ, який передбачає зменшення занепокоєння щодо невизначеного стану дитини та необхідність подальшої суворої елімінації молока, зменшення ризику випадкового вживання білків коров'ячого молока. Перевагою негативної ОПП є розширення дієти та поліпшення якості життя пацієнта. Це дає змогу заощадити марні матеріальні витрати на спеціальні суміші.

### Обмеження ОПП

Процедура ОПП супроводжується ризиком, потребує затрат праці, часу та грошей. Перед проведенням ОПП деталі процедури, ризику та переваги мають бути обговорені з пацієнтом або його родиною. Негайні системні реакції можуть бути тяжкими, та їх не можна передбачити на підставі сенсibilізації. Існує певна кореляція між тяжкими симптомами в анамнезі та симптомами після ОПП [19, 20]. Крім того, були визначені фактори ризику для більш серйозних реакцій після ОПП: нестабільна або тяжка астма, прогресуючі тяжкі реакції, реакції на невелику кількість молока або лікування препаратами  $\beta$ -адренергічних антагоністів.

Для мінімізації ризику під час проведення ОПП має бути збережений венозний доступ. У Європейських рекомендаціях вказано, що в маленьких дітей внутрішньовенний доступ має застосовуватись лише в окремих випадках [21]. Ці рекомендації беруть до уваги той факт, що смертність від анафілаксії частіше зустрічається у

дітей старше 5 років. Враховуючи ці міркування, важливо проводити ОПП під наглядом лікарів з досвідом у дитячій алергології і мати усе обладнання та препарати для надзвичайних ситуацій [22]. ОПП є більш стандартизованою для IgE-залежних, ніж для IgE-незалежних реакцій. В останньому випадку спостереження має тривати довше.

### ОПП у дітей з попередньою анафілактичною реакцією

**Наявність анафілактичної реакції на молоко в анамнезі є протипоказанням до ОПП за винятком ситуацій:**

- якщо тяжка реакція відбулася відразу після одночасного введення багатьох продуктів (типова ситуація для дітей на грудному вигодовуванні при введенні прикорму);
- для оцінки формування толерантності до молока після періоду елімінації.

### Місце проведення та обладнання для ОПП

ОПП є дуже трудомістким дослідженням та супроводжується певним ризиком для пацієнта. Кожна особа, яка проводить таке дослідження у дітей або дорослих з очікуваною АКМ, повинна вміти та мати необхідне обладнання для надання невідкладної допомоги та лікування анафілактичної реакції [23]. Першим кроком є вирішення, чи може дослідження бути проведене вдома, чи пацієнт повинен перебувати під безпосереднім постійним наглядом лікаря.

Існує багато специфічних умов, які мають бути прийняті до уваги у кожній конкретній ситуації. Ідеальними умовами є лікарняні, амбулаторні або стаціонарні [24]. За наявності високого ризику виникнення

тяжкої реакції та у разі необхідності проведення ОПП вона повинна проводитися в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії. Процедура має проводитися за наявності внутрішньовенного доступу та потребує подовженого лікарського нагляду. Проби у разі низького ризику та за умови співпраці пацієнта можуть бути проведені в кабінеті лікаря. При реакціях сповільненого типу є необхідним подовжений термін спостереження. Для надання необхідної допомоги пацієнту при виникненні симптомів під час проведення дослідження усі провокаційні проби мають проводитися за наявності усього необхідного обладнання [25].

#### Підготовка до ОПП

Існують відомості, що обробка молока, в тому числі кип'ятіння (та, можливо, висушування), не впливає на його алергенність [26]. Таким чином, рідке цільне молоко, знежирене сухе молоко та дитячі молочні суміші використовують як матеріал для провокаційної проби у різних клініках [27]. При використанні плацебо, яким є суміш з екстенсивним гідролізом білків коров'ячого молока, у деяких дітей з алергією може виникати випадкова алергічна реакція [28–31]. Взагалі, відповідно до даних літератури, гідролізати коров'ячого молока та соєві суміші можуть вважатися плацебо [32, 33]. При проведенні провокаційної проби з використанням дегідрованого коров'ячого молока в капсулах лактоза використовується як плацебо. Однак капсули не є ідеальними для відтворення ефекту молока, тому що відсутня оральна фаза та у дітей АКМ асоційована з непереносимістю лактози [34, 35].

#### Процедура проведення провокаційної проби

За відсутності порівняльних досліджень між різними протоколами проведення провокаційних проб не існує універсального алгоритму щодо часу та доз молока. Дослідники рекомендують індивідуальні дози та час у залежності від клінічної історії пацієнта [36, 37].

Пропонується початкова доза 0,1 мл, але вона може змінюватися в залежності від ризику виникнення реакції та типу алергічної реакції (IgE-залежна чи незалежна). Проведення провокаційної проби шляхом нанесення алергену тільки на губи пропонують як початковий засіб безпеки для ОПП у деяких дослідженнях при IgE-залежній АКМ. Ця процедура починається з нанесення краплі молока на нижню губу на 2 хв зі спостереженням появи локальної або системної реакції впродовж наступних 30 хв [38].

#### Алгоритм проведення провокаційної проби:

1. Загальна доза повинна бути підрахована відповідно до максимальної вжитої дози на порцію або враховуючи масу тіла пацієнта.
2. Використовувати той самий тип молока, який пацієнт отримуватиме щодня у разі негативних результатів провокаційної проби.
3. Обрати як плацебо найменш алергенний продукт з перевагою до того типу молока, який пацієнт вживатиме щодня у разі позитивних результатів проби.
4. Починати з дози, яка точно нижча за порогову, наприклад, та кількість, яку пацієнт отримував перед даним дослідженням.
5. Взагалі, початкова доза — одна крапля або 0,1 мл, але у випадку високого ризику використовують одну краплю молока, розведену у воді у співвідношенні 1:100.
6. Дозу потрібно давати кожні 20–30 хв, що мінімізуватиме ризик тяжкої алергічної реакції та дасть змогу

провести ідентифікацію найнижчої провокуючої дози.

7. Збільшення дози відбувається логарифмічно, наприклад, 0,1; 0,2; 0,5; 1,5; 4,5; 15,40 та 150 мл (загальний об'єм 212 мл [39]); або 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 30 та 100 мл (загальний об'єм 145 мл [40]); або 0,1; 0,3; 1,3; 10; 30 та 100 мл (загальний об'єм 144 мл [11, 46]).
8. Для мінімізації можливостей ідентифікації молока (його відмінностей від плацебо) молоко розводиться плацебо у співвідношенні 50:50.
9. При введенні плацебо застосовують таку саму послідовність доз у різні дні.
10. Процедуру переривають при появі перших об'єктивних симптомів.
11. Враховують тільки ті реакції, що з'явилися протягом 2–3 год після припинення процедури.
12. Завершують негативну ОПП відкритим введенням коров'ячого молока.

*Для відстрочених реакцій діють такі самі правила, за винятком:*

- Правило 4: почніть з дози 0,1 мл.
- Правило 5: виключено.
- Правило 6: інтервал у цьому випадку має бути підрахований відповідно до даних анамнезу.
- Правило 11: визначте реакцію, яка з'явилася протягом 24–48 год після припинення процедури.

#### Інтерпретація результатів

ОПП з коров'ячим молоком має припинятися при появі перших симптомів алергії [41]. До *суб'єктивних симптомів алергії* належать свербіж, нудота або дисфагія, відчуття бронхіальної обструкції, диспноє, зміна поведінки, протрація, головний біль або відмова від молока.

#### Об'єктивними симптомами є:

- генералізовані уртикарії;
- еритематозий висип зі свербіжем;
- блювання або біль у животі;
- закладеність носа;
- ринорея;
- рино-кон'юнктивіт;
- зміна тембру голосу;
- стридор;
- ларингоспазм;
- інспіраторний стридор;
- кашель та/або свистячі хрипи;
- блідість шкіри;
- зміна поведінки;
- підвищення частоти серцевих скорочень принаймні на 20% (це може бути проявом тривоги);
- зниження артеріального тиску більше ніж на 20%;
- колапс;
- анафілаксія.

Іноді суб'єктивні симптоми можуть бути вісниками алергічної реакції, що починається. Якщо дитина здатна засвоювати молоко без реакції, провокаційну пробу можна розцінювати як негативну для негайної реакції, але необхідно принаймні 24–48 год для виключення можливості відстроченої реакції.

#### Лабораторні дані для інтерпретації ОПП

Спроби використовувати лабораторні дослідження для підтвердження результатів ОПП мають довгу історію. Триптаза сироватки та 1-метилгістамін сечі можуть розглядатися як параметри для моніторингу ОПП у дітей, але їх точність недостатня [42]. Зменшення еозинофілії крові



та підвищення вмісту сироваткового еозинофільного катіонного протеїну (ЕСР) через 8–24 год після позитивної проби вважають індикатором позитивної ОПП [43], але ці результати неможливо було відтворити [44, 45]. Діти грудного віку з екземою та АКМ демонструють значне підвищення системної проалергійної інтерлейкін-4 (IL-4)-відповіді при інтестинальному контакті з алергеном [46, 47]. А негативну ОПП з коров'ячим молоком асоціюють з підвищенням рівнів ЕСР та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Діти грудного віку з алергією та відстроченими інтестинальними маніфестаціями мають підвищення рівня фекального TNF- $\alpha$  [48]. Однак ці спостереження недостатні для встановлення діагнозу.

#### **Інтерпретація відстрочених реакцій**

Для точного визначення відстрочених реакцій при АКМ був запропонований протокол для двофазної ОПП у пацієнтів, в основному з інтестинальними симптомами, що розвинулись від 2 год до 5 днів після застосування молока. Ці процедури допоможуть розрізнити негайну IgE-залежну та відстрочену IgE-незалежну АКМ [49]. При синдромі IgE-незалежного протеїн-індукованого ентероколіту ризик негайних реакцій у перші години низький, симптоми починають з'являтися через 1–4 год після застосування молока. Уся порція для проби може бути введена поступово протягом 45 хв та розділена на 3 маленькі порції [50].

#### **Після проби**

Негативна ОПП з повторним відкритим вживанням коров'ячого молока є для пацієнтів важливим кроком до нормального особистого та соціального життя. Однак багато пацієнтів не вживають багатьох продуктів та продовжують неофіційну елімінаційну дієту. Причинами цього є страх АКМ, повернення шкірного свербіжжя та висипу після вживання молока [51]. Після негативних результатів провокаційної проби пацієнта не слід виключати з медичного моніторингу для запобігання таким елімінаціям, а також для проведення повторної оцінки можливих мінорних скарг (наприклад гастроінтестинальних), які пов'язані з АКМ.

#### **Висновки**

ОПП вважають стандартом діагностики АКМ. Робоча група AAAAI, враховуючи Європейські заяви,

нещодавно повторно визначила показання до проведення ОПП з коров'ячим молоком, додавши деякі не зазначені раніше стани.

#### **Показання для ОПП з коров'ячим молоком:**

- підтвердження підозри щодо АКМ;
- періодичне спостереження за станом дитини та моніторинг ремісії АКМ;
- оцінка толерантності при позитивному ШПТ у дітей на грудному вигодовуванні з підозрою на АКМ, які ще не отримували протеїнів коров'ячого молока;
- оцінка толерантності до продуктів, що перехресно реагують з білками коров'ячого молока (яловичина, кобиляче, ослияче молоко та ін.);
- обстеження осіб, що мають декілька дієтичних обмежень на підставі суб'єктивних скарг;
- виключення можливих реакцій на молоко при хронічних захворюваннях, таких як атопічний дерматит або алергічний еозинофільний езофагіт;
- визначення порогу толерантності до білків молока.

ПСПКОПП є методом вибору при проведенні наукових досліджень та у разі суперечливих результатів відкритої провокаційної проби. У всіх інших випадках перевага надається відкритій ОПП. Проби проводять в умовах стаціонару, крім випадків, коли в патогенезі хвороби має місце уповільнена алергічна реакція (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) та рівень специфічних IgE знаходиться у межах норми. При низькому ризику виникнення ускладнень та наявності комплаєнсу в пацієнта можливе проведення ОПП амбулаторно.

Усі процедури при проведенні проб несуть певний ризик та потребують затрат трудових ресурсів, часу та грошей. Проби необхідні при плануванні елімінаційних режимів, сприяють зменшенню ризику невиправданих обмежень. Негативні проби розширюють перелік страв у дієті і тим самим підвищують якість життя пацієнтів, дають змогу економити кошти на використання спеціальних штучних сумішей.

*Список літератури – у редакції*

**Н.В. Кавардакова**, главный детский гематолог г. Киева,  
**О.А. Рыжак**, заведующая отделением,  
**Ю.Б. Базалук, Я.Н. Ковган, О.Г. Леонтьева,**  
**С.В. Мацибох, А.В. Лисица**  
 Отделение интенсивной мегадозовой химиотерапии  
 и трансплантации костного мозга,  
 Центр детской онкогематологии  
 и трансплантации костного мозга  
 Национальной детской специализированной  
 больницы «ОХМАТДЕТ», Киев

## Опыт использования дорипенема у детей с онкогематологическими заболеваниями

Одним из факторов успешной курации пациентов на этапах проведения мегадозовой химиотерапии и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТСГК) является возможность своевременно и эффективно проводить профилактику и купировать возникающие инфекционные осложнения.

Развитие у пациентов на этапах ТСГК фебрильной нейтропении расценивается как эквивалент сепсиса у пациентов вне аплазии кроветворения и/или иммунонекомпроментированных лиц.

*Согласно алгоритмам лечения больных с фебрильной нейтропенией клиницисты следуют таким правилам:*

- немедленное назначение эмпирической комбинированной системной антибактериальной терапии;
- коррекция терапии при отсутствии позитивной динамики каждые 24 часа;
- использование комбинированных схем антибактериальной терапии, включающих несколько антибактериальных препаратов одновременно;
- максимально возможная верификация инфекционного агента [1].

В настоящий момент формирование резистентности нозокомиальной флоры, вызывающей тяжелые и потенциально фатальные инфекционные осложнения у больных с нейтропенией, является значимой и сложной проблемой как в Украине, так и в мире. Следует заметить, что во всем мире ежегодно регистрируется все возрастающее количество случаев нозокомиальных инфекций – от 3 до 6% всех стационарных больных. Рост и распространение антибиотикорезистентных штаммов патогенов в условиях стационара диктуют необходимость разработки новых высокоэффективных антибактериальных препаратов [1–3].

Карбапенемы, имеющие широкий антимикробный спектр активности, в том числе и в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к другим видам антибактериальных средств, являются высокоэффективным классом антибиотиков, используемых в схемах терапии фебрильной нейтропении. Как правило, их используют в III и последующих линиях эмпирической антибактериальной терапии [1, 2, 4].

*Дорипенем* – синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, обладающий мощной антибактериальной активностью в

отношении аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных патогенов, в том числе к неферментирующим бактериям и к полирезистентным патогенам, продуцирующим β-лактамазы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*). Препарат оказывает бактерицидное действие за счет нарушения биосинтеза бактериальной клеточной стенки, а также является устойчивым к гидролизу большинством β-лактамаз, вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, в том числе пенициллиназами и цефалоспоринозами.

Антибиотик группы карбапенемов дорипенем был разработан в Японии в 2005 г. и успешно применяется в терапии тяжелых инфекций как у взрослых, так и у детей во многих странах мира [4, 6].

В группе карбапенемов особенностью дорипенема является наличие большей активности в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Дорипенем обладает более низким потенциалом формирования резистентных штаммов *P. aeruginosa* по сравнению с другими карбапенемами; данные *in vitro* демонстрируют, что по сравнению с другими карбапенемами дорипенем обладает самой низкой минимальной подавляющей концентрацией в отношении *P. aeruginosa*.

Так, результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы по сравнению клинической эффективности дорипенема и имипенема в лечении пациентов с инфекцией, ассоциированной с *P. aeruginosa*, продемонстрировали, что показатель эффективности лечения для дорипенема составил 80,0 и 42,9% — для имипенема [4, 5, 7].

Именно этот факт является наиболее ценным при выборе тактики терапии нозокомиальных инфекций у больных с онкогематологическими заболеваниями, учитывая, что клинически важной особенностью *P. aeruginosa* является природная устойчивость ко многим антибиотикам, способность к быстрому формированию приобретенной резистентности к различным классам антимикробных препаратов и дезинфектантам, а также высокий риск колонизации пациентов [2, 7].

**В настоящее время в мировой практике существуют данные об использовании дорипенема для курации тяжелых инфекций в педиатрии.**

Так, в Японии препарат используется в педиатрии на протяжении более 7 лет [8]. По данным I. Cirillo, N. Vaccaro, B. Massarella, использование дорипенема у детей безопасно и эффективно в дозе 10 мг/кг/сутки 3 раза в день — детям от 3 мес до 2 лет; и в дозе 15 мг/кг/сутки — старше 2 лет. На основе обзора данных по использованию дорипенема в педиатрической практике Patrick Grove и Tsz-Yin So (2010 г.) с учетом изменений в фармакокинетике данного препарата у детей рекомендуют дозу в 15 мг/кг (максимально 500 мг на введение) каждые 8 часов для детей старше 2 лет, а для детей с 3 мес до 2 лет — 10 мг/кг каждые 8 часов. Введение дорипенема

в используемых дозировках доказало свою безопасность и эффективность [9].

В настоящее время ведется несколько клинических исследований применения дорипенема: для интратекальных введений у детей в возрасте до 1 года при менингитах; сравнение эффективности применения дорипенема и меропенема у детей с интраабдоминальными инфекциями; сравнение эффективности применения дорипенема и цефепима у детей с пневмониями, инфекциями мочевыводящей системы; применение дорипенема у детей в возрасте до 12 нед [10–15].

Представляем наш *опыт применения препарата дорипенема (Дорипакс производства компании Takeda)* — синтетического карбапенемного антибиотика широкого спектра действия — у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в Отделении интенсивной мегадозовой химиотерапии (ИМХТ) и трансплантации костного мозга (ТКМ) Центра детской гематологии НДСБ «ОХМАТДЕТ» с февраля 2012 по июль 2015 г.

Нами были *проанализированы следующие параметры:*

- эффективность дорипенема;
- переносимость препарата;
- его побочные действия.

Всего проводилась оценка 48 случаев применения дорипенема у 39 пациентов в объеме терапии инфекционных осложнений на различных этапах подготовки и проведения аутотрансплантации ТСГК и аллотрансплантации ТСГК от семейных родственных доноров.

**Возраст** пациентов был от 1 года 6 мес до 18 лет (mediana=14 лет): от 1 года до 3 лет — 7 пациентов; от 4 до 6 лет — 3 пациента; с 7 до 12 лет — 9 пациентов; с 12 до 15 лет — 7 и с 16 до 18 лет — 13 пациентов.

**Распределение пациентов по диагнозам:**

- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 9;
- острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 8;
- лимфогранулематоз (ЛГМ) — 7;
- ЛГМ и тератома — 1;
- миелодиспластический синдром (МДС) — 4;
- тяжелая приобретенная апластическая анемия (тПАА) — 4;
- гранулоцитарная саркома — 1;
- хроническое миелопролиферативное заболевание (ХМПЗ) — 1;
- острый гибридный лейкоз — 1;
- острый недифференцированный лейкоз — 1;
- неходжкинская злокачественная лимфома (НХЗЛ) — 1;
- врожденная дизэритропоэтическая анемия — 1.

Из проанализированных 48 случаев применения дорипенема в 39 из них пациенты были в состоянии экстремальной нейтропении: абсолютное число нейтрофилов (Absolute Neutrophil Count; ANC) менее 200/мкл, в 9 случаях — ANC от 500/мкл до 1500/мкл.

Дорипенем использовался в объеме III–IV линии системной комбинированной антибактериальной терапии в дозе 15 мг/кг каждые 8 часов, максимальная дозировка 500 мг каждые 8 часов, пролонгированной инфузией в течении 1 часа. Длительность терапии составила от 4 до 27 суток (mediana=9 суток).



По данным результатов посевов на флору биологических сред у пациентов были обнаружены:

- *P. aeruginosa* – 7;
- *Klebsiella* – 18 (*Kl. pneumoniae* – 17, *Kl. oxitoca* – 1);
- *Enterococcus* – 31 (*E. faecalis* – 22, *E. faecium* – 9);
- *Enterobacter* – 29 (*E. aerogenes* – 14, *E. cloacae* – 15);
- *Acinetobacter* – 3;
- *Proteus* – 6 (*Prt. mirabilis* – 5, *Prt. vulgaris* – 1);
- *Escherichia coli* – 28;
- *Stapylococcus* – 41 (*S. aureus* – 4, *S. haemoliticus* – 12, *S. epidermidis* – 23, *S. saprophyticus* – 2).

Посевы биологических сред проводились планово 1 раз в неделю и дополнительно при фебрилитете. На момент эпизода фебрилитета у пациентов обнаруживалось от 2 до 6 этиологически значимых микроорганизмов.

Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: тяжелых побочных эффектов, непосредственно связанных с использованием дорипенема, зафиксировано не было. В 6 случаях отмечалось транзитное повышение уровня трансаминаз, не требующее прерывания терапии, в 8 случаях – тошнота, рвота, корректируемые антиэметической терапией.

**В оценке эффективности терапии дорипенемом учитывались следующие критерии:**

- динамика клинической картины;
- снижение/нормализация температуры тела;
- нормализация/снижение лабораторных показателей воспаления (уровня прокальцитонина (Procalcitonin; PCT), С-реактивного белка (С-РБ)).

**Эффективность дорипенема была оценена следующим образом:**

- «хорошая» – в 42 случаях (87,5%), наблюдалась нормализация температуры тела и/или клинически выраженная положительная динамика в течение суток; нормализация и/или значимое снижение PCT и С-РБ через 1–3 суток;
- «относительно хорошая» – в 6 случаях (12,5%) – поскольку в течение 24 часов потребовалось дополнительное назначение противогрибковых и противовирусных препаратов для полного купирования фебрильной нейтропении в течение 2–4 суток;

Случаев неэффективности при применении дорипенема зафиксировано не было.

Принимая во внимание полученные нами данные, можно сделать следующие **выводы:**

- учитывая широкий спектр антибактериальной активности дорипенема, в том числе эффективность против госпитальной флоры, у пациентов до 18 лет, получавших терапию в отделении ИМДХТ и ТКМ, использование дорипенема существенно расширяет терапевтические возможности;
- препарат Дорипакс хорошо переносится детьми в возрасте от 1 до 18 лет с онкогематологическими заболеваниями в использовании его в системной

комбинированной антибактериальной терапии. Нами не было зафиксировано значимых тяжелых побочных действий препарата;

- применение дорипенема эффективно при доказанной и/или высоко вероятной инфекции, обусловленной полирезистентной флорой.

Таким образом, учитывая ожидаемую эффективность и безопасность терапии у иммуносупрессированных пациентов, возможные очаги формирования инфекции (в том числе обусловленные *P. aeruginosa*), предшествующую и сопутствующую антимикробную терапию – наличие дорипенема в спектре антибиотиков в педиатрических онкогематологических стационарах позволяет снизить риск гибели пациентов от внутрибольничных инфекций.

#### Литература:

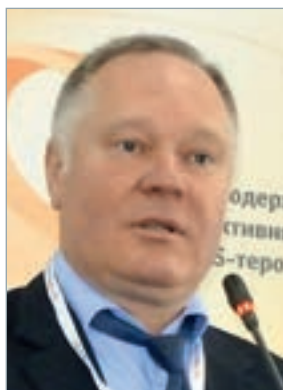
1. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2015.
2. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. Hilmar Wisplinghoff and al. Oxford Journals, Medicine & Health, Clinical Infectious Diseases. 2004, Volume 39, Issue 3, Pp.309-317.
3. Lodise T. P., Patel N., Kwa A. et al. Predictors of 30day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51 (10): 3510–3515.
4. Жан Частр с соавторами. Эффективность и безопасность внутривенного введения дорипенема в сравнении с имипенемом при вентилятор-ассоциированных пневмониях: мультицентровое рандомизированное исследование. Crit. Care Med. 2008; 36 (4): 1089-1096.
5. Solomkin JS, et al. 47th ICAAC, 2007.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Дорипакс.
7. Sujata M. Bhavnani et al. Use of Pharmakokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses To Support Phase 2 and 3 Dosing Strategies for Doripenem. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2005, p. 3944-3947.
8. AAC Accepted Manuscript Posted Online 26 May 2015 Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.00485-15 Copyright © 2015, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.
9. Doripenem Use in Pediatrics – Learning from Pharmacokinetic Data of Other Carbapenems. Patrick Grove, Tsz-Yin So. Journal of Pediatric Sciences; 2010; 2-8.
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Data Table of Infant Weight-for-age Charts. Males, Birth – 36 months.
11. A Study of Doripenem in Cerebrospinal Fluid After Doripenem Administration in Pediatric Patients Less Than 1 Year of Age. EU Clinical Trials Register, 2015
12. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Meropenem in Children Hospitalized With Complicated Intra-abdominal Infections. EU Clinical Trials Register, 2015.
13. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Bacterial pneumonia. EU Clinical Trials Register, 2015.
14. A Safety and Tolerability Study of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Complicated Urinary Tract Infections. EU Clinical Trials Register, 2015.
15. A study of Doripenem in Infants Less Than 12 Weeks of Age. EU Clinical Trials Register, 2015.

# Киевские дерматологические дни 2015: «Фундаментальные аспекты общей дерматологии»



Общественная организация «Украинская академия дерматовенерологии» (УАДВ), которая известна своими образовательными программами и мероприятиями по поддержке и росту профессионального уровня как украинских врачей-дерматовенерологов, так и специалистов из ближнего зарубежья, уже много лет является организатором традиционной научно-практической конференции «Киевские дерматологические дни» (КДД), которая 22 апреля 2015 г. состоялась уже в девятый раз. Тема весенних КДД, объединяющих ряд важнейших профессиональных вопросов, – «Фундаментальные аспекты общей дерматологии». Несмотря на во многом сложный период в жизни страны, конференции, организованные УАДВ, всегда востребованы и посещаются большим количеством специалистов из разных областей Украины. В работе конференции всегда принимают участие ведущие специалисты отрасли как из Украины, так и иностранные гости с оригинальными докладами. В этом году аудитории представилась возможность заслушать доклады д.м.н., проф. А.И. Литуса, д.м.н., проф. Л.Д. Калюжной, д.м.н., проф. Т.В. Святенко, д.м.н., проф. В.О. Цепколенко, д.м.н., проф. С.В. Возиановой, д.м.н., проф. С.И. Коровина, д.м.н., проф. И.В. Свистунова, директора универсальной дерматологической клиники «Евродерм» Б.В. Литвиненко и других.

Вступительным словом открыл КДД д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика А.И. Литус. Он подчеркнул, что обязательным и необходимым в практике врача любой специальности является непрерывное самообразование, и анонсировал ряд мероприятий и нововведений, инициированных или опосредованных УАДВ и направленных на участие отечественных специалистов в мировой дерматологии. После вступительного слова А.И. Литус перешел к своему докладу, который был посвящен псориазу волосистой части головы.



А.И. Литус

– Практически у 80% пациентов с псориазом (ПС) в той или иной степени отмечается поражение и волосистой части головы, что значительно снижает качество их жизни. Существуют определенные диагностические критерии ПС волосистой части головы: воспалительные изменения кожи, зона поражения выходит за зону волосистой части головы, псориазические поражения наружного уха, заушных складок. Необходимо также всегда при осмотре исключать псориазическую ониходистрофию и быть нацеленным на возможное наличие артропатического ПС (АПС), так как ПС волосистой части головы часто является маркером скрытого АПС. Дифференциальную диагностику ПС волосистой части головы следует проводить с рядом заболеваний и состояний, в частности ПС с себорейным дерматитом (СД), ПС и выпадением волос,

рубцовыми изменениями, а также ПС и феноменом Кебнера, Ренбека.

Одним из наиболее распространенных заболеваний, с которым приходится дифференцировать ПС, является СД. Отличие ПС от СД заключается в более выраженной инфильтрации элементов высыпаний за счет акантоза и гиперпролиферации эпидермиса; высыпания при ПС часто выходят за пределы волосистой части головы, распространяясь на лоб («псориазическая корона»); шелушение при ПС сухое, при СД – чешуйки более жирные; зуд более характерен для СД; также в пользу ПС свидетельствует наличие сопутствующих специфических поражений ногтей и суставов.

Ценным диагностическим методом, способствующим правильному и как можно более раннему установлению диагноза ПС, особенно когда заболевание протекает в легкой форме и сложно поддается клинической оценке, является дерматоскопия. Картина ПС при дерматоскопии характеризуется появлением красных точек, которые представляют собой петли сосудов папиллярной дермы, при СД – ветвящиеся сосуды. Возможно также сочетание этих двух патологий – себопсориаз.

Стратегия лечения ПС волосистой части головы зависит от следующих факторов: возраст; тип ПС; степень поражения; характер и локализация высыпаний; наличие или отсутствие предыдущей терапии; сопутствующие заболевания. Первоочередным принципом лечения ПС волосистой части головы является топическая терапия и базисный уход. В комплексной терапии данной категории пациентов наряду с топической терапией методом выбора, успешно зарекомендовавшим себя в лечении ПС, является локальная фототерапия (в этом вопросе накоплен большой опыт). Также в рамках базисной терапии осуществляется топическое лечение и уход за кожей головы.



Л.Д. Калюжная

Продолжила рабочую программу *д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика Л.Д. Калюжная*. Она остановилась на проблеме дерматологических признаков внутренних болезней, подчеркнув важность преемственности и совместной работы со смежными специалистами.

— Существует 41 группа заболеваний, которые имеют кожные симптомы и проявления. Доклад Лидии Денисовны, как всегда, был наполнен множеством фотографий из собственной практики, иллюстрирующих такие заболевания, как системная красная волчанка в виде рубцовой алопеции, опухолевой формы хронического острого эритематоза, а также подострого эритематоза; синдром Шарпа; склеродермия в виде тяжелой инвалидизирующей формы кальциноза; кожные проявления ревматоидного артрита — васкулиты (в виде Шенлейн—Геноха), узлы, ревматоидные папулы, гангренозные, язвенные изменения, уртикарии; зуд как проявление множества заболеваний — уремии, лимфомы; нейрокожные заболевания — психодерматологические состояния (невротические эксфолиации, дерматозойный бред); адреналовые, андрогензависимые и гипопитарные расстройства, сахарный диабет — стрии, гирсутизм, липоидный некробиоз, ксантематоз; паранеопластические состояния — *acanthosis nigricans*, токсикодермия; хлоракне; факоматозы — туберозный склероз, нейрофиброматоз Реклингхаузена; ангиомы лица; саркома Капоши.

Доклад *д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика И.В. Свистунова* был посвящен дерматологическим аспектам подкожных и глубоких микозов.

— В связи с нарастающей миграцией населения приобретает актуальность такая патология, как подкожные глубокие микозы, которые относительно часто встречаются у иностранцев и лиц, выезжающих в эндемические зоны США, Центральной Африки, Азии и др. Также определенную роль в росте заболеваемости данной патологией играют оппортунистические микозы, такие как кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, мукороз, часто сопровождают иммунодефицитные состояния, частота встречаемости которых растет, а с ними — и частота оппортунистических микозов, которые в таких случаях часто приводят к летальному исходу. Необходимо также отметить, что при тяжелом течении подкожных или глубоких микозов развиваются обезображивающие и инвалидизирующие формы, которые могут приводить к значительному снижению качества жизни и стойкой утрате трудоспособности.

**Подкожные микозы** — это группа инфекций, вызываемых грибами, при которых поражается дерма и более

глубокие мягкие ткани. Обязательным условием развития подкожных микозов является нарушение целостности кожи. **К группе подкожных микозов относят:** споротрихоз, хромомикоз, эумицетому; более редкие — феогифомикоз, энтомофторамикозы, риноспоридоз, болезнь Лобо. Были рассмотрены некоторые из указанных нозологических форм:

- **Споротрихоз** — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Sporotrix schenckii*, с возможным поражением кожи, мягких тканей и внутренних органов. Распространен повсеместно, но чаще — в странах с теплым климатом. Природный источник возбудителя — почва и гниющие растения, однако данный возбудитель встречается и в помещениях. Возможно заражение детей от родителей; считается, что передача от взрослого к взрослому невозможна; часто болеют животные (кошки), но от животных к человеку не передается. Выделяют 3 клинические формы с поражением кожи: кожно-лимфатическая, локализованная кожная и диссеминированная.
- **Хромомикоз** — хроническое инфекционное заболевание кожи и мягких тканей, вызываемое несколькими темноокрашенными плесневыми грибами, к которым относятся *Fonsecaea pedrosoi* — чаще всего *Phialophora verrucosa*. Распространен повсеместно, случаи заболевания описаны на всех континентах, чаще — в тропиках и субтропиках. Природный источник: почва, перегной, гниющие растения. От человека к человеку и от животного к человеку не передается. В классификации выделяют только одну форму кожного хромомикоза. Данная патология характеризуется длительным хроническим течением, не склонным к самостоятельному разрешению.
- **Эумицетомы (эумикотическая мицетомы)** — хроническое инфекционное заболевание кожи, мягких тканей и костей, вызываемое 30 видами грибов из разных таксономических групп и характеризующееся гнойным воспалением с образованием свищевых ходов. Основной возбудитель — *Pseudallescheria boydii*. Распространение повсеместное, эндемическими районами являются страны с жарким климатом, лидеры по распространенности — Сенегал и Мексика. Источник: почва и перегной, возможно обнаружение в помещениях. От человека к человеку не передается. В классификации выделяется эумицетомы, или истинная мицетомы, актиномицетомы, которая вызывается актиномицетами.

**Оппортунистические глубокие микозы** — инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами, которые развиваются на фоне тяжелого иммунодефицита и могут приводить к поражению кожи, мягких тканей и внутренних органов. Фоном для развития оппортунистических инфекций является нейтропения, которая развивается вследствие различных воздействий на организм (химиотерапия, лучевая терапия). При нейтропении возбудителем микоза может стать любой представитель грибковой флоры, что обеспечивает очень большой перечень возбудителей оппортунистических микозов. Многие из таких возбудителей — распространенные почвенные плесневые грибы, споры которых постоянно находятся в воздухе, отсюда наиболее частые пути заражения — респираторный и ятрогенный (кровь, раны, перевязочный материал и т. д.).



И.В. Свистунов



К оппортунистическим глубоким микозам относят: глубокий кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, мукороз, пневмоцитоз. Краткая характеристика некоторых из них:

- **Глубокий кандидоз** — группа оппортунистических инфекций, вызываемых грибами рода *Candida*; основной, наиболее частый возбудитель — *Candida albicans*. Клиническими вариантами диссеминированной формы глубокого кандидоза являются: кандидемия, острая кандидная септицемия, «острый» первичный (генерализованный) диссеминированный кандидоз; «хронический» вторичный (изолированный) диссеминированный кандидоз; кандидный тромбофлебит; диссеминированный кандидоз кожи.
- **Аспергиллез** — группа оппортунистических инфекций, вызываемых грибами рода *Aspergillus*. Основным возбудителем является *Aspergillus fumigatus*. Распространение возбудителя повсеместное. Клинические формы с поражением кожи: диссеминированный аспергиллез; первичный инвазивный аспергиллез кожи (подкожный) и онихомикозы.
- **Криптококкоз** — инфекционное заболевание, вызываемое грибом *Cryptococcus neoformans*. Не является строго оппортунистическим микозом и может встречаться у лиц без иммунодефицита. Распространение повсеместное, чаще — в тропиках и субтропиках. Природный источник возбудителя — почва, часто содержащая помет голубей; гниющие овощи, фрукты, растения. Криптококкоз не передается от животных человеку, птицы не болеют. Клинические формы с поражением кожи: диссеминированный криптококкоз с поражением кожи; первичный криптококкоз кожи.

**К эндемическим глубоким микозам относят:** гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, эндемический пенициллиноз. Данные инфекции вызываются диморфными грибами, которые обитают в почве определенных географических областей и характеризуются респираторным механизмом заражения. Ранее эту группу инфекций относили к группе бластомикозов. Необходимо подчеркнуть, что возбудители эндемических глубоких микозов относятся к 3-й группе патогенности, по уровню биологической угрозы для персонала лабораторий — к 3-й группе, не передаются от человека к человеку. Краткая характеристика некоторых из них:

- **Гистоплазмоз** — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Histoplasma capsulatum*. Эндемические районы: американский (классический) гистоплазмоз, страны Америки; африканский гистоплазмоз — Центральная и Западная Африка. Источник возбудителя — почва. Не передается.
- **Бластомикоз** — инфекционное заболевание, вызываемое грибом *Blastomyces dermatitidis*. Эндемические районы: Северная Америка, Африка. Источник возбудителя — почва. Не передается. Клинические формы поражения кожи: диссеминированный бластомикоз с поражением кожи — кожный бластомикоз; первичная кожная (шанкриформная) форма бластомикоза (без диссеминации).
- **Кокцидиоидоз** — инфекционное заболевание, вызываемое грибом *Coccidioides immitis*. Эндемические районы: юго-западные штаты США, северная часть Мексики, Центральная Америка: Гватемала, Гондурас, Никарагуа и Сальвадор;

Южная Америка: Венесуэла, Колумбия, Парагвай, Аргентина. Источник возбудителя — почва. Не передается. Две клинические формы с поражением кожи: диссеминированный кокцидиоидоз с поражением кожи — кожный кокцидиоидоз; первичный кокцидиоидоз кожи.

Говоря о **лечении микозов**, важно отметить, что наибольшей активностью обладают амфотерицин В, вориконазол, каспофунгин; также при всех видах микозов применяются итраконазол, тербинафин, флюцитозин, флюконазол. При эумицетоме с успехом применяют антибактериальные препараты — стрептомицин, триметроприм-сульфаметоксазол, рифампицин, цефотаксим, амоксициллин. При споротрихозе эффективен йодид калия. При необходимости осуществляют хирургическое и криохирургическое удаление очагов в сочетании с системной противогрибковой терапией.

В завершении И.В. Свистунов акцентировал внимание на том, что при всем многообразии клинической картины микозов с наибольшей точностью диагноз можно установить только при проведении патогистологического исследования с использованием гистохимии.

Необходимо сказать, что все представленные в докладе нозологические формы микозов были проиллюстрированы фотографиями клинических случаев из собственных наблюдений автора.



**В.А. Цепколенко**

Пленарное заседание продолжил **д.м.н., профессор, генеральный директор Украинского института пластической хирургии и косметологии «Виртус», президент Украинского общества эстетической медицины В.А. Цепколенко** с докладом «Клеточные технологии в регенерации кожи».

— Уже несколько лет регенеративные технологии активно внедряются в эстетической медицине.

Проблемы, с которыми сталкиваются специалисты в дерматологии и неотъемлемом ее направлении — эстетической медицине, где используется огромное количество синтетических продуктов: аллергические реакции, непереносимость, недолгосрочность полученных результатов, хроническое воспаление с последующими осложнениями, фиброз и др. Анализируя опыт клиники эстетической хирургии «Виртус» за последние 10 лет, авторы пришли к выводу, что в современных условиях люди стали прибегать к омолаживающим операциям в гораздо более молодом возрасте, чем раньше. Ранее средний возраст омолаживающих операций составлял 52,5 года, в настоящее время — 47,5 года. Таким образом, к подобным операциям стали прибегать на 5 лет раньше на фоне так называемых инъекций красоты, которые широко внедряются в ежедневную практику дерматологов и косметологов.

Еще один момент, который заставляет пересмотреть современный взгляд на проблемы эстетической медицины, — онкологические заболевания кожи. В Украине 7–8 лет назад все виды онкологических заболеваний кожи занимали 7-е место по частоте

выявляемости, на сегодняшний день рак кожи занимает первое место. Таким образом, необходим пересмотр вопросов эстетики и с точки зрения современных возможностей.

Понимание механизмов возрастных изменений кожи и ее компонентов способствует более обоснованному использованию возможностей регенеративной медицины. **Регенеративная медицина** (согласно определению устава Национального общества регенеративной медицины России) охватывает все медицинские, технические, биологические аспекты научных и практических направлений по восстановлению структуры и функции поврежденных тканей и органов, включая клеточные технологии и применение продуктов клеточных технологий, в том числе и клеточную терапию, тканевую инженерии, создание и трансплантацию искусственных технических конструкций.

Говоря о механизмах старения кожи, необходимо обратить внимание на биохимические механизмы старения кожи (Р. Фитцпатрик, 2009), в основе которых лежит системная гормонопатия; снижение регуляторной функции рецепторов; снижение локального кровотока, который во многом регулируется гормонами (особенно если речь идет о коже лица); ацидоз, гипоксия, снижение метаболизма, снижение синтетических возможностей кожи, снижение микроциркуляции, уменьшение дермального объема, изменение 3D-организации, дерматопороз, снижение количества фибробластов. На основании указанной схемы развития патологического процесса можно сформулировать лечебные подходы.

Таким образом, в процессе старения кожи происходят изменения, касающиеся в основном следующих параметров: уменьшение гидроресурса кожи; изменения в трехмерной организации кожи, связанные со снижением уровня коллагена, эластина и ретикулина в дерме; снижение микроциркуляции крови в коже; снижение количества и ухудшение качества клеток кожи, так как при уменьшении микроциркуляции приходящее количество питательных веществ обеспечивает только их минимальное содержание в дерме.

Биомеханические механизмы регенерации возрастной кожи, каков бы ни был механизм ее поврежденный — естественное или преждевременное старение, раны любого происхождения (травмы, ожоги), лазерное воздействие — приводят к одним и тем же механизмам развития воспалительного процесса: активация активных форм кислорода, опосредованное разрушение межклеточного матрикса. И произойдет ли регенерация или разовьется фиброз и рубцевание, будет зависеть от восстановления соматического здоровья: чем больше сопутствующих заболеваний, гормональных изменений и меньше необходимых факторов роста, тем больше риск развития фиброза и осложнений.

Важным фактором успешности эстетических мероприятий является подготовка кожи к агрессивной процедуре — большое количество осложнений лазерных и инъекционных технологий в настоящее время связано с тем, что никто не уделяет внимание этой проблеме, а также соматическому состоянию пациента. Так, подвергая неподготовленную кожу эстетической агрессии у неподготовленного, с точки зрения соматического здоровья, пациента, не восстановленного тканевого кровотока, который обеспечивает кожу необходимыми

факторами роста, получить адекватный процесс регенерации невозможно.

**Точками приложения регенеративных технологий являются:** дерматопороз, снижение микроциркуляции, снижение метаболизма и уменьшение количества клеток в коже. Предложены следующие **этапы интенсивной регенерации кожи:** создание объема при помощи гиалуроновой кислоты; васкуляризация объема за счет факторов роста; лазерные технологии (управляемое воспаление) — дозированные травмы при достаточном объеме влаги и кровотоке, что позволит через кровоток получить необходимые питательные вещества и стволовые клетки, которые являются потенциальными фибробластами, а если этого недостаточно — трансплантация аутологических фибробластов, которая может быть эффективна только при соответствующей подготовке кожи и особенно при условии достаточного кровотока, иначе процедура окажется неэффективной.

В наши дни существует проблема чрезмерного увлечения **инъекциями гиалуроновой кислоты**, что способно приводить к воспалению, которое может закончиться фиброзом и даже развитием рака кожи. Поэтому так важно последовательно выстроить схему терапии и регенерации кожи, учитывая результаты большого количества доказательных методов и не ограничиваясь монотерапией.

Отдельное внимание было уделено **PRP-терапии** (platelet rich plasma) методом AGF-биоармирования (Auto Growth Factors). PRP-терапия — технология омоложения и восстановления тканей на клеточном уровне путем внутрикожного введения обогащенной тромбоцитами плазмы пациента. Данный вид терапии с применением метода AGF с успехом использовался при заживлении ран у бойцов АТО.

При применении факторов роста необходимо оценивать неоангиогенез, рост кровеносных сосудов, что можно сделать при помощи высокочастотных дуплексных систем, позволяющих оценивать микроциркуляцию. Использование этого метода оценки поможет определиться с количеством необходимых PRP-процедур. Эффект PRP-терапии не развивается быстро, но является более выраженным по сравнению с другими методами, направленными на восстановление микроциркуляции кожи.

Что касается **фракционного фототермолиза**, в результате его применения образуются белки ожогового шока вокруг каждой зоны термического повреждения тканей, через которые могут поступать компоненты регенерации. Сами белки ожогового шока также впоследствии превращаются в пептиды, из которых в последующем строится необходимый для восстановления кожи коллаген. При проведении фракционного фототермолиза через 7–10 дней наступает пролиферативная стадия воспаления и образуется структура новой кожи.

**Ауто трансплантация фибробластов:** для полного восстановления кожи необходимо не 5, а 13 факторов роста, которые содержатся непосредственно в фибробластах. При недостаточном количестве фибробластов полная регенерация невозможна, они нужны и как клетки, синтезирующие коллаген и гиалуроновую кислоту, и как регулировщики регенерации кожи, так как через них осуществляются взаимосвязи между структурами кожи, регуляция кровотока, иммунитета, ответных реакций кожи за счет выработки факторов роста.

Проблеме эпидемиологии, диагностике и хирургическому лечению меланомы кожи посвятил свой доклад *д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака МЗ Украины С.И. Коровин*.



**С.И. Коровин**

— В нашей стране ежегодно диагностируют порядка 3 300 новых случаев меланомы, что является 16-й рейтинговой позицией среди всех онкопатологий в Украине. Если говорить об онкологических заболеваниях кожи, меланома занимает первое место в данной категории, и ее частота составляет около 14% случаев, а случаев смерти от меланомы среди всех онкопатологий кожи — 67%. Ежегодный стабильный прирост заболеваемости данной патологией за последние 25 лет составляет около 5%. Средняя кумулятивная 5-летняя выживаемость больных меланомой кожи в Украине — 48,5%: у мужчин — 40%, у женщин — 54,2%.

Главной причиной возникновения меланомы кожи является в первую очередь ультрафиолетовая (УФ) нагрузка. Другие неблагоприятные факторы, а также генетическая наследственность вызывают ряд генных изменений, большинство из которых пока неизвестны, но основные виды мутаций, приводящих к интенсивному, бурному, неконтролируемому росту меланоцитов, уже известны: KIT, NRAS, BRAF. Основная масса пациентов с меланомой кожи содержит BRAF-мутации.

УФ нагрузка чаще всего приводит к развитию BRAF-мутации. Существует короткий УФ диапазон — менее 320 нм, который может вызывать генные мутации, и более значительное УФ-излучение, которое вызывает уже химические изменения, которые опосредованно влияют на генную структуру клетки, трансформируя ее в опухолевую. Подтверждением теории УФ как причины возникновения злокачественных новообразований кожи является ряд фактов и анализ заболеваемости меланомой в Украине в разные периоды.

Так, например, при анализе заболеваемости меланомой в то десятилетие, когда произошла Чернобыльская катастрофа (1987–1996 гг.), уровень заболеваемости не изменился, более того, снизился, однако глобально заболеваемость злокачественной меланомой впоследствии продолжала расти. Всплеск заболеваемости меланомой пришелся на 1997–2002 гг. и составил 7%, на тот момент самый большой уровень среди всех онкопатологий в Украине, что связано с ростом благосостояния населения и возможностью маятниковой миграции. Последующий прирост заболеваемости за период с 1999 по 2003 г. составил 71,3%. Анализируя уровень заболеваемости меланомой в Европе, наибольший уровень можно отметить в скандинавских странах, что также объясняется материальным благополучием. Мировыми лидерами по заболеваемости меланомой являются Австралия и Новая Зеландия, а также Швеция. Прирост заболеваемости злокачественной меланомой как в Украине, так и в мире в целом происходит в основном за счет более старшего

поколения вследствие накопления мутаций, заболеваний кожи.

Меланома — заболевание, которое достаточно легко поддается визуальной диагностике, однако, например, в Украине локальные (начальные) формы меланомы диагностируются только в 42% случаев, основная масса — 58% больных — это пациенты с высоким риском прогрессии заболевания. Как уже упоминалось выше, уровень 5-летней кумулятивной выживаемости в Украине низкий, однако существует такая закономерность: в регионах с наибольшей заболеваемостью выживаемость пациентов выше, например, Киев — один из лидеров по заболеваемости меланомой, но 5-летняя выживаемость составляет 68,6%.

Таким образом, уровень заболеваемости меланомой как в Украине, так и в Европе достаточно высок и продолжает неуклонно расти. В этих условиях единственным способом повлиять на ситуацию возможно проведение скрининг — выявление злокачественной опухоли на ранних стадиях ее развития. Меланома кожи первого уровня инвазии при ее хирургическом удалении приводит к излечению в 100% случаев.

**Клиническая диагностика меланомы** относительно легка: асимметрия, неровный контур, неравномерная черная окраска, диаметр, появление внешних изменений (ABCDE; Asymmetry, Boundary, Color, Diameter, Elevation). При единичном образовании возможно его иссечение с дальнейшим патоморфологическим исследованием и выбором тактики лечения. Однако когда речь идет о множественных новообразованиях, незаменимым методом в диагностике является **дерматоскопия**, которая является своего рода революционным методом в дохирургической диагностике злокачественной меланомы кожи при условии владения методом и правильной трактовки результатов специалистов.

**Цифровая диагностика меланом** с помощью специальных компьютерных программ является информативной, но очень дорогостоящей. В настоящее время в Германии проходит исследование, которое позволит определить экономический эффект скрининговой программы меланомы кожи; его стоимость — 40 млн евро, а если в результате будет доказана эффективность данного скринингового метода, стоимость внедрения в практику такой программы будет составлять 3 млрд евро.

В 2009 г. на государственном уровне было принято решение о проведении Всеукраинской недели диагностики рака кожи, и в частности Недели меланомы в Украине. В результате показатель летальности у больных с меланомой, составлявший в 2009 г. 41,8, к 2013 г. снизился до 34, продемонстрировав четкую тенденцию к снижению (в Европе данный показатель составляет 28).

В заключение, говоря о хирургическом лечении локальных форм меланомы, были приведены данные ряда рандомизированных исследований в отношении объема операции при таких формах меланомы. Было доказано, что рецидивы меланомы кожи — крайне редкое явление, и нет необходимости в больших отступах во время проведения хирургического иссечения опухоли, достаточно 1–2 см от видимого края опухоли (ранее было принято около 5 см). По данным Национального института рака, локальные рецидивы меланомы (то есть возникновение опухоли в области послеоперационного рубца) составляют менее 1%.

Большой интерес аудитории вызвал доклад **врача-патоморфолога клиничко-диагностического центра CSD**





Учасники конференції



Т.В. Святенко и Т.В. Возианова

*Health Care Л.Г. Курпичевой* «Дифференциальная диагностика псориаза и экземы. Патоморфологические критерии», который продемонстрировал, насколько важным и ценным в диагностическом плане является патоморфологическое исследование кожи, особенно когда речь идет о диагностике сложных клинических ситуаций и затруднительной дифференциальной диагностике; а также доклад врача-дерматоонколога Национального института рака М.Н. Кукушкиной, в котором автор представила сложный клинический случай комплексной терапии генерализованной лимфомы кожи.

Доклад к.м.н., доцента кафедры семейной медицины и дерматологии, венерологии Б.М. Паращука был посвящен современным подходам к лечению атопического дерматита.

– Атопический дерматит (АД) – хронический дерматоз, характеризующийся рецидивирующим течением, выраженной сезонностью обострений (осенне-зимний период, начало весны), наследственной предрасположенностью (если один из родителей имеет в анамнезе какой-либо аллергодерматоз или бронхиальную астму, риск развития аллергопатологии у ребенка составляет 10–30%; если оба родителя имеют отягощенный аллергоанамнез, риск для ребенка увеличивается и составляет 60%).

В основе АД лежит IgE-зависимые воспалительные реакции в коже, однако следует учитывать, что, согласно последним данным, у 10–30% пациентов с АД уровень IgE в сыворотке крови является нормальным, что влияет на особенности ведения таких пациентов. В патогенезе АД важную роль играют гиперреактивность и нарушения естественных реакций кожи на внешние раздражители и социальной адаптации вследствие основного симптома данной патологии – зуда. Аллергические заболевания кожи у детей занимают второе место после пиодермий, и среди этой аллергологической патологии от 50 до 75% приходится на АД.

Для АД у детей характерно раннее развитие и быстрая хронизация, а также снижение социальной адаптации вследствие выраженного зуда. Основным симптомом АД – зуд. Симптомами острого воспаления которое, как правило, непродолжительно, являются: гиперемия, папулезно-везикулезные высыпания, мокнутие; при хроническом воспалении наблюдается сухость кожи, шелушение, эксфолиация, лихенификация и трещины.

**В классификации АД выделяют 3 фазы:**

1. Младенческая фаза – от 2 мес до 2 лет.
2. Детская фаза – от 2 лет до пубертатного периода.
3. Взрослая фаза – с 12–13 лет.

*Для младенческой фазы* клинически характерна гиперемия и отек: эритема на щеках ребенка, мокнутие, впоследствии в патологический процесс вовлекается лоб, заушные складки, воротниковая зона, процесс распространяется на туловище, волосистую часть головы.

*При детской фазе* на первый план выходит сухость кожи, поражается кожа лица, она приобретает тусклый серый оттенок с гиперпигментацией вокруг глаз, под нижними веками образуются специфические складки-морщинки (синдром Денье–Моргана); поражается кожа локтевых и подколенных складок, внешняя поверхность бедер.

*Для взрослой фазы* характерно поражение верхней трети туловища, верхних конечностей, кожа приобретает синюшный оттенок и беспокоит выраженный мучительный зуд.

*Диагностические критерии АД по Hanifin и Rajka*, как известно, подразделяются на 2 группы: обязательные и дополнительные. К обязательным критериям относятся: зуд кожных покровов различной интенсивности; типичные морфологические изменения на коже и характерное расположение очагов поражения; хроническое рецидивирующее течение, атопия в анамнезе или отягощенная по атопии наследственность. Дополнительных критериев – 23. Для установления диагноза АД необходимо наличие 3 и более обязательных признаков и 3 и более дополнительных. Для оценки тяжести заболевания существуют специальные индексы и шкалы.

Основными направлениями и способами ведения и терапии АД являются: элиминация аллергенов, наружная терапия (топические стероиды, эмољенты), системные антигистаминные препараты (АГП); системные глюкокортикостероиды при АД в настоящее время применяются редко. Нельзя недооценивать диетотерапию в ведении данной категории пациентов. Необходимо помнить, что до 2–3 лет жизни у пациентов с IgE-зависимым АД причинно-значимыми аллергенами могут быть пищевые. Важно учитывать возможность развития перекрестной аллергии у пациентов с АД; возможность влияния аэроаллергенов и необходимости их элиминации, насколько это возможно; поддерживать оптимальную влажность воздуха в помещении, где ребенок проводит большее количество времени; использовать синтетические наполнители для постельных принадлежностей, менять постельное белье 2 раза в день в связи с возможностью накопления пыли и пылевых клещей; устрани-



Л.Д. Калюжная, Б.В. Литвиненко и А.И. Литус во время розыгрыша поездок в Мюнхен



А.И. Литус и победитель конкурса среди молодых специалистов на лучший клинический случай – Яремкевич Роман (г. Львов)

источники накопления пыли и плесени, применять acaricidные средства; сушить белье и одежду вне комнаты, где находится ребенок, использовать вытяжку на кухне, избегать ношения одежды из шерсти и меха животных, исключить контакты с пылящими растениями.

Наружная терапия включает увлажнение, применение топических глюкокортикостероидов, местных противовоспалительных препаратов — ингибиторов кальциневрина.

Системная терапия АД, в частности терапия системными АГП, может способствовать разрыву порочного круга «зуд—расчесывание—повреждение—высвобождение гистамина, серотонина» и др. Среди системных АГП следует выделить цетиризин, который характеризуется наиболее быстрым наступлением эффекта и его продолжительностью.

Цетиризин — достойный представитель современных АГП из группы активных метаболитов, не требует превращения в активную форму в печени, имеет высокое сродство с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами, влияет на раннюю и позднюю фазы аллергического процесса; характеризуется быстрым наступлением эффекта и продолжительностью действия более 24 часов, отсутствием блокады других рецепторов, низкой проходимостью или отсутствием проходимости через гематоэнцефалический барьер, отсутствием седативного эффекта, отсутствием взаимосвязи с приемом пищи, возможным сочетанием с антидепрессантами, отсутствием влияния на мочевыделительную систему; возможность длительного применения.

Цетиризин возможно принимать в детском возрасте — начиная с 6 мес, доза для детей с 6 мес до 5 лет составляет от 2,5 до 5 мг, с 6 до 11 лет — 5 мг, возможно повышение дозы до 10 мг. Согласно адаптированным клиническим рекомендациям по лечению АД, рекомендовано применять АГП, что подтверждается результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, выводы которого свидетельствуют о том, что цетиризин может эффективно контролировать зуд и другие кожные симптомы у детей с АД без ощутимых побочных эффектов.

Показано, что цетиризин имеет весьма благоприятные фармакологические свойства. Цетиризин имеет низкую аффинность к мышечной ткани, включая миокард. Цетиризину присущ наименьший объем распределения среди большинства АГП II поколения,

обеспечивающий эффективное взаимодействие с целевыми  $H_1$ -рецепторами, которые в основном расположены на поверхности клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, при этом препарат обходит органы, где он является неэффективным или токсичным. Клинически доказана безопасность длительного применения цетиризина у детей.

В заключение автор привел результаты собственных наблюдений эффективности цетиризина у данной категории пациентов в комплексной терапии АД. Также важно не забывать об активном и адекватном увлажнении кожи у пациентов с АД, для чего необходимо использовать увлажнители воды и наносить эмульенты после купания: в период ремиссии АД следует наносить их три раза в день, в период обострения — столько, сколько потребуется каждому конкретному пациенту.

В рамках конференции КДД был объявлен конкурс среди молодых специалистов (до 35 лет) на лучший клинический случай. Всего в конкурсе приняли участие 9 молодых докторов. В заключение мероприятия были объявлены победители, по мнению группы экспертов. Наиболее интересный с клинической точки зрения случай «Эруптивные кисты пушковых волос (Eruptive vellus hair cysts) представил Роман Яремкевич (г. Львов), которому был вручен грант на участие в IV Мюнхенской международной летней академии практической дерматологии (ISA 2015) под патронатом профессора Томаса Ружички (Германия). Второе место занял Максим Гордейкин (г. Одесса) с презентацией «Наследственная мукоэпителиальная дисплазия, синдром Urban—Schlosser—Spohn»; третье место — Наталья Резниченко с презентацией «Синдром LEOPARD» с правом публикации в одном из последующих номеров журнала «Дерматолог».

Конференция прошла на высоком научном и практическом уровне, доклады касались самых разнообразных направлений специальности, было представлено большое количество наглядных клинических случаев из собственной практики участников мероприятия, а также фундаментальные научные данные. Эффектным и одновременно волнующим завершением девятых КДД стал розыгрыш грантов среди молодых ученых на участие в IV Мюнхенской международной летней академии практической дерматологии.

Подготовила Анна Артюх

# 10 юбилейная конференция

## «Киевские дерматологические дни»

**Место проведения:**  
«Гольф Центр Киев»  
Оболонская  
Набережная, 20

**Подробнее:**

[uadv.org.ua](http://uadv.org.ua)

**1-2  
октября  
2015**

**KDD  
2015**

KYIV DERMATOLOGY DAYS  
КИЕВСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДНИ

- 10 масштабных конференций в течении 6 лет с видеотрансляциями по Украине
- участие ведущих мировых экспертов в дерматовенерологии
- доступ для украинских специалистов к опыту зарубежных коллег
- новые возможности для обучения и профессионального роста
- европейский формат проведения научных мероприятий в сфере дерматологии, венерологии и эстетической медицины

**UADV**

Украинская  
академия  
дерматовенерологии

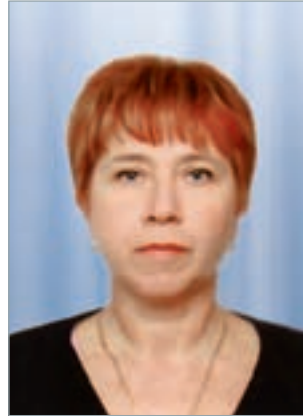
**Оргкомитет КДД:** Киев, ул. Нагорная, 6/31  
Тел.: 044 353 11 77; 095 282 66 53; 095 581 81 70  
[info.uadv@gmail.com](mailto:info.uadv@gmail.com)



**Е.М. Солошенко**, д.м.н., професор, зав. лабораторії,  
**Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко**  
лабораторія алергології  
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»,  
м. Харків



Д.м.н., професор  
Е.М. Солошенко



Т.П. Ярмак



З.М. Шевченко

## Стан адаптації у пацієнтів з поширеними дерматозами, що коморбідні з полівалентною сенсibiliзацією

**Я**кщо адаптація – пристосовуваність до навколишнього середовища, то оцінка стану адаптації організму є одним із важливих критеріїв стану здоров'я, передхвороби і хвороби [1, 6–8].

**Мета дослідження** – вивчення стану адаптації у хворих на поширені дерматози (ПД), що коморбідні з полівалентною сенсibiliзацією (ПС).

### Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 195 хворих на ПД, що коморбідні з ПС. Стан адаптації, або рівень адаптаційної напруги організму, визначали за відсотковим вмістом лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів та їх співвідношенням в лейкоцитарній формулі (індекс Гаркаві).

Індекс Гаркаві має наступні градації:

- зона тренування – 0,32–0,51;
- зона спокійної активації – 0,52–0,71;
- зона підвищеної активації >0,71;
- стрес <32 [2–5].

У контрольну групу ввійшли 82 хворих на ПД без ускладненого алергологічного анамнезу та 15 практично здорових осіб. Сенсibiliзацію до лікарських засобів (ЛЗ) виявляли за допомогою ультразвукового тесту, реакції агломерації лейкоцитів, швидкості осадження еритроцитів у присутності ЛЗ; сенсibiliзацію до харчових, побутових та пилоквих алергенів – імуноферментним методом.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед 195 обстежених реєстрували 23,6% пацієнтів з лікарською хворобою (ЛХ), 12,3% – екземою, 11,3% – харчовою токсидермією, 13,8% – псоріазом, 12,8% – алергічним дерматитом (АД), 26,2% – іншими дерматозами (рис. 1). Практично в усіх обстежених виявляли алергічні реакції (АР) до ЛЗ: серед хворих на екзему – у 70,8% обстежених, серед хворих на харчову токсидермію – 22,7%, серед хворих на псоріаз – 44,4%, серед хворих на АД – 72,0%, серед хворих на інші дерматози – 60,8% пацієнтів (рис. 2).

Найчастіше АР реєстрували на антибіотики (48 пацієнтів; 24,6%), серцево-судинні препарати (34; 17,4%), а також місцеві анестетики, знеболювальні засоби (31; 15,9%) та гіпотензивні препарати (30; 15,4%).

Поряд з переліченими ЛЗ у пацієнтів з ПД виявлені АР на протизапальні препарати (24 пацієнти; 12,3%), вітаміни (27; 13,8%), засоби для лікування патології шлунково-кишкового тракту (22; 11,3%), кортикостероїди (10; 5,1%) та антигістамінні (8; 4,1%) препарати.

У хворих на ПД сенсibiлізацію виявляли не тільки до ЛЗ, але й до харчових (78 пацієнтів; 40%), побутових (38; 19,5%) та пилоквих алергенів (25; 12,8%) (рис. 3). Серед харчових алергенів найчастіше АР розвивалися на цитрусові (22 пацієнти; 11,3%), томати (13; 6,7%), шоколад (12; 6,2%), молоко (9; 4,6%), буряк (7; 3,6%), яйця (6; 3,1%), пшеничне борошно (6; 3,1%), чай (3; 1,5%). Серед побутових та пилоквих алергенів переважали АР

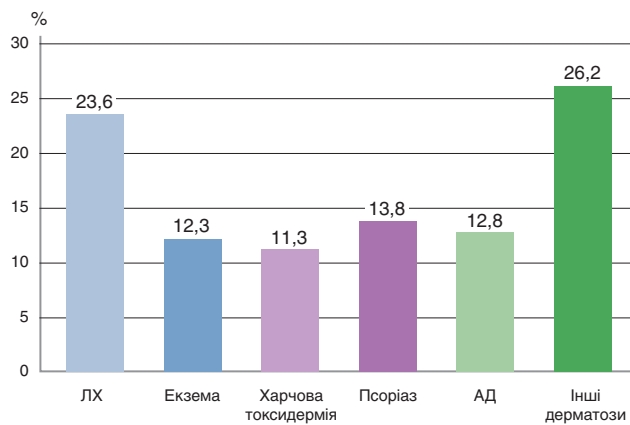


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з ПД, що коморбідні з ЛХ

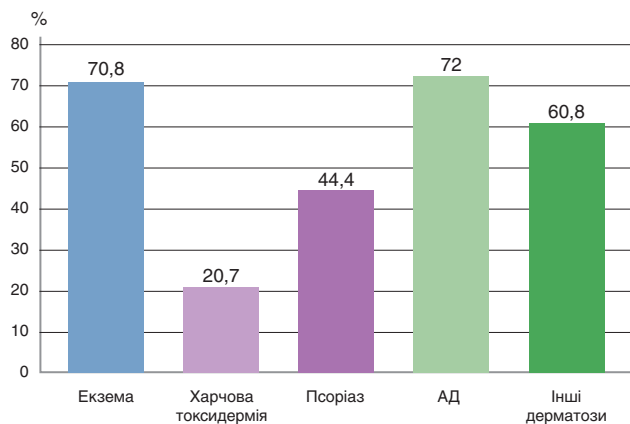


Рис. 2. Сенсibiлізація до ЛЗ у хворих на ПД

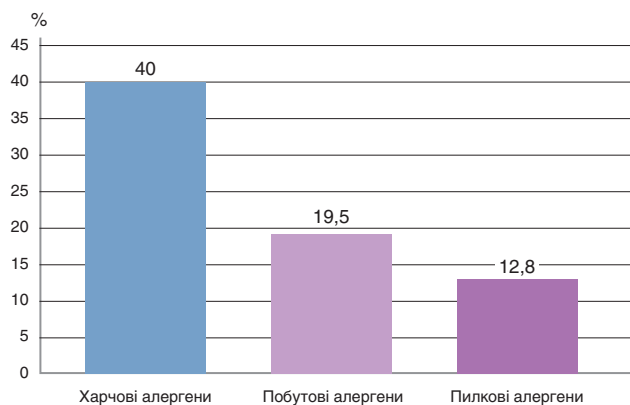


Рис. 3. Сенсibiлізація до харчових, побутових та пилоквих алергенів у хворих на ПД

на домашній пилок, пір'я подушки, бібліотечний пилок, епідерміс кішки та собаки.

Порівняльний аналіз показників адаптації у хворих на ПД без ускладненого алергологічного анамнезу та у хворих на ПД, що коморбідні з ПС, представлено в таблиці. Як свідчать дані таблиці, у пацієнтів з ПД без ускладненого алергологічного анамнезу в зоні тренування перебувало 32,9% обстежених, зоні спокійної активності – 19,5%, зоні підвищеної активації – 14,7%, зоні переактивації – 8,5%, зоні гострого стресу – 12,2%, зоні хронічного стресу – 12,2%, тоді як серед практично здорових осіб у зоні тренування перебували 40%, а в зоні спокійної активації – 60% обстежених. На підставі аналізу проведених досліджень порушення адаптаційних механізмів у хворих на ПД без ускладненого алергологічного анамнезу встановлено у 47,6% обстежених (зона підвищеної активації – 14,7%, зона переактивації – 8,5%, зона гострого стресу – 12,2%, зона хронічного стресу – 12,2%).

Згідно з даними таблиці, серед усієї групи пацієнтів з ПД, що коморбідні з ПС, порушення стану адаптації виявлено у 44,2% обстежених (зона підвищеної активації – у 16,0%, зона переактивації – 14,1%, зона гострого стресу – 8,0%, зона хронічного стресу – 6,1%). Фактично аналіз отриманих даних свідчить, що вірогідної різниці в порушеннях адаптаційних механізмів у хворих на ПД без ускладненого анамнезу (47,6%) і в пацієнтів з ПД з ускладненим алергологічним анамнезом, що коморбідний з ПС (44,2%), немає. Між тим, якщо серед останньої групи пацієнтів більше хворих знаходилось у зоні підвищеної активації та переактивації (30,1%) і менше – в зоні гострого і хронічного стресу (14,1%), то серед хворих без ускладненого алергологічного анамнезу навпаки: менше хворих – у зоні підвищеної активації та переактивації (23,2%) і більше – в зоні гострого і хронічного стресу (24,4%).

Аналіз зон адаптації показав, що в зоні підвищеної активації переважно перебували пацієнти з псоріазом (29%) і ЛХ (22%); у зоні переактивації – пацієнти з харчовою токсидермією (22%), рожевими вугрями

Порівняльний аналіз показників адаптації у хворих на ПД без ускладненого алергологічного анамнезу та у хворих на ПД, що коморбідні з ПС

Показники	Пацієнти з ПД без ускладненого анамнезу		Пацієнти з ПД, що коморбідні з ПС		Контроль (практично здорові особи)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Зона тренування	27	32,9	46	28,2	6	40
Зона спокійної активації	16	19,5	45	27,6	9	60
Зона підвищеної активації	12	14,7	26	16,0	–	–
Зона переактивації	7	8,5	23	14,1	–	–
Зона гострого стресу	10	12,2	13	8,0	–	–
Зона хронічного стресу	10	12,2	10	6,1	–	–
Усього хворих	82	100	163	100	15	100

(16%), АД (16%), екземою (14%); у зоні гострого і хронічного стресу – пацієнти з АД (24%), ЛХ (16%), екземою (14%).

## Висновки

1. У пацієнтів з ПД без ускладненого алергологічного анамнезу і в пацієнтів з ПД, що коморбідні з ПС, виявлені вагомі порушення адаптаційних механізмів: у 47,6% (із них 23,2% обстежених знаходились у зоні підвищеної активації та переактивації, а 24,4% – у зоні гострого та хронічного стресу) і у 44,2% (із них 30,1% обстежених знаходились в зоні підвищеної активації та переактивації і 14,1% – в зоні гострого та хронічного стресу) відповідно.

2. Перебіг ПД супроводжувався розвитком полісенсibiлізації до ЛЗ, харчових та побутових алергенів. Так, серед хворих на екзему сенсibiлізація до ЛЗ зареєстрована у 70,8% обстежених, серед хворих на харчову токсидермію – 22,7%, серед хворих на псоріаз – 44,4%, серед хворих на АД – 72,0%, серед хворих на інші дерматози – 60,8%. Найчастіше АР розвивалися на вітаміни (13,8%), протизапальні препарати (12,3%), засоби для лікування патології шлунково-кишкового

тракту (11,3%), кортикостероїдні (5,1%) та антигістамінні (4,1%) препарати. АР до харчових алергенів виявлені у 40%, побутових – 19,5%, пилкових – 12,8% пацієнтів із ПД.

## Література

1. Бородюк Н.Р. Адаптація. Новое в приспособлении к окружающей среде / Н.Р. Бородюк // М.: Глобус, 1998. – 88 с.
2. Гаркави Л.Х. Диапазоны адаптационных реакций организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина // Математическое моделирование биол. процессов. – М, 1979. – С. 27–33.
3. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова // Ростов н/Д., 1990. – 223 с.
4. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко // М.: ИМЕ-ДИС. – 1998. – 656 с.
5. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления и лечения / Л.Х. Гаркави // Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 2006. – 88 с.
6. Малов Ю.С. Адаптация и здоровье / Ю.С. Малов // Клиническая медицина. – 2001. – № 12. – С. 61–63.
7. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова // М.: Медицина, 1988. – 256 с.
8. Сапов И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков // Л.: Наука, 1984. – 146 с.

## Шановні колеги!

Українське науково-медичне товариство оториноларингологів запрошує вас взяти участь у роботі щорічної традиційної осінньої **конференції на тему «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха»**, яка відбудеться **12–13 жовтня 2015 р. у м. Дніпропетровськ**.

У рамках конференції передбачається проведення круглого столу з питань ендоскопії носа та навколоносових пазух за участю іноземних спеціалістів, а також круглі столи з інших питань оториноларингології.

**Місце проведення:** Культурно-діловий центр «Менора» (49000 Україна, м. Дніпропетровськ, вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

**Регістрація учасників:** у приміщенні Культурно-ділового центру «Менора»: 11.10.2015 р. – з 8.00 до 20.00; 12.10.2015 р. – з 8.00 до 10.00.

**Форми участі:** усна доповідь; стендова доповідь; публікація тез.

### Доповіді та матеріали конференції

Тези доповідей будуть надруковані у спецвипуску (№ 5-с, 2015) «Журналу вушних, носових та горлових хвороб».

Тези обсягом до 2 сторінок друкованого тексту необхідно надсилати електронною поштою: [amtc@kndio.kiev.ua](mailto:amtc@kndio.kiev.ua); [kholodenko@list.ru](mailto:kholodenko@list.ru).

Вартість публікації – 100 грн.

Тези приймаються для публікації до **10 вересня 2015 р.** разом з копією квитанції про сплату витрат на друк.

### Організаційний внесок та сплату за друк тез слід перераховувати:

Українське наукове медичне товариство оториноларингологів, код ЗКПО 23697446, банк ГУ по м. Києву та Київській області ТБЕБ № 10026/0187 АТ «Ощадбанк»; р/р 26002300601155, МФО 322669 (з поміткою «Оргвнесок» або «Друк тез»).

**Телефони для довідок:** в м. Києві: тел.: (044) 483-12-82; тел./факс: (044) 483-15-80;

**e-mail:** [amtc@kndio.kiev.ua](mailto:amtc@kndio.kiev.ua); [kholodenko@list.ru](mailto:kholodenko@list.ru)

Більш докладну інформацію розміщено на сайті Українського наукового медичного товариства оториноларингологів: [www.ents.com.ua](http://www.ents.com.ua)

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



Місце, де можна придбати найкращий  
медичний одяг американського  
та українського брендів



# Що більше підходить Вам?



Made in USA



Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.  
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

cherokee®

**Одеса**, вул. Середньофонтанська, 19г,  
ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32



Made in Ukraine



Пошито з інноваційних матеріалів за модними  
та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.

Doktoram

**Київ**, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський  
квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — [www.doktoram.com](http://www.doktoram.com)

тел.: (098) 106-03-03



# 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. Реклама лікарського засобу призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначена 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.  
\* Через 20 хв після разового прийому 10мг, дія спостерігається у 50% пацієнтів, згідно інструкції до медичного застосування.

6ЦЕ-27/02/2015-ОТС