ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ – ДОБРОБУТ ДЕРЖАВИ

Спецвипуск
№ 2 2015

© видання для лікаря-практика

Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

Конференція
«Алергійні захворювання в клінічній практиці»

Передплатний індекс – 94977

www.kiai.com.ua

НЕБУФЛЮЗОН®

ТВІЙ ПОДИХ НА ПОВНУ СИЛУ

НЕБУФЛЮЗОН — ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ІГКС

НЕБУТАМОЛ — ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ

ВИСОКА ЛЕГЕНЕВА БІОДОСТУПНІСТЬ

НЕБУФЛЮЗОН (ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ) 1 МГ/МЛ ОДНОДОЗОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ПО 2 МЛ №10 / САЛЬБУТАМОЛ. 1 МГ/МЛ РОЗЧИН ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР

СОСТАВ: действующее вещество: флютиказонупропионат 1 мл суспензии содержит флютиказонупропионата 1 мг
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА: декаметоксин / полисорбат -80 / натрия дигидрофосфат дигидрат / натрия гидрофосфат безводный / натрия хлорид / вода для инъекций.
КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:
Показания: Взрослые и дети старше 16 лет: профилактическое применение при тяжелой степени астмы (больные, нуждающиеся в высоких дозах ингаляционных или пероральных кортикостероидов), лечение обострений астмы. Дети в возрасте от 4 до 16 лет: лечение обострений астмы. Применяют детям от 4 лет.
Побочные реакции: кандидоз полости рта и глотки / со стороны иммунной системы: сообщалось о реакции гиперчувствительности нижеприведенными проявлениями / со стороны эндокринной системы: возможна системная действие, очень редко включает синдром Кушинга , кушингоидные признаки , угнетение надпочечников / со стороны дыхательной системы: охриплость голоса.
КАТЕГОРИЯ: отпускается по рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медецинских и фармацевтических работников.

РП МОЗ України №№UA/12542/01/01 / РП МОЗ України №№UA/12488/01/01 від 10.09.12

ЮРІЯ-ФАРМ

www.ulaizer.com

***

Спецвипуск № 2
2015

Клінічна імунологія
Алергологія
Інфектологія

ЗМІСТ

Подія

До ювілею професора
Бориса Михайловича Пухлика 5

Огляд

Нейрогенні розлади дихання:
гіпервентиляційний синдром у дітей
О.В. Шарікадзе, О.М. Охотнікова 7

Психосоматический фенотип бронхиальной астмы
В.А. Клименко, А.С. Сивопляс-Романова 13

Актуальна тема

К вопросу о дифференциальной диагностике синдрома
бронхиальной обструкции
А.А. Кучерова, Г.П. Победенная 17

Погляд фахівця

Специфическая диагностика и лечение аллергических
заболеваний в 2014 г.
Б.М. Пухлик 26

Особливості поширення інсектної алергії
у Львівській області
А.З. Бандрівська, С.О. Зубченко 29

Стандарти діагностики і лікування
алергічного риніту
С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило 32

CARAT у практиці українського лікаря
А.А. Петріщак, В.В. Петріщак, П.О. Колесник 40

Специфічна імунотерапія як єдиний патогенетичний
метод лікування алергічних захворювань
І.В. Корицька, Д.О. Гацька 42

Зарубіжний досвід

Європейське керівництво з хронічного свербежу
Elke Weisshaar, Jacek C. Szepietowski,
Uwe Darsow et al. 48

На межі спеціальностей

Хірургічне лікування стійкої обструкції порожнини
носа у пацієнтів з алергічним ринітом
С.М. Пухлик, І.В. Дедикова 55

Сторінки історії

30 років з дня заснування кафедри клінічної,
лабораторної імунології та алергології Національної
медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика: історичний нарис
Л.В. Кузнецова, Е.В. Гюллінг,
В.І. Літус та ін. 59

До обговорення

DRACMA – основне міжнародне керівництво щодо
визначення сучасної стратегії та тактики ведення
хворих з алергією до білків коров'ячого молока
Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін,
В.А. Клименко та ін. 62

Епідеміологія алергії до білків коров'ячого молока
Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін,
В.А. Клименко та ін. 63

Алергени білків коров'ячого молока
Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін,
В.А. Клименко та ін. 66

Патогенез алергії до білків коров'ячого молока
Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін,
В.А. Клименко та ін. 69

Клінічні прояви алергії до білків коров'ячого молока
Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін,
В.А. Клименко та ін. 73

Нотатки клініциста

Соціально-економічний тягар алергічних
захворювань дихальних шляхів
А.Е. Богомолов 77

АДРЕСИ ЛАБОРАТОРНИХ ЦЕНТРІВ

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

Київська область і регіони
м. Біла Церква:
вул. Торгова площа, 10
б-р 50-річчя Перемоги, 177
м. Бровари:
вул. Незалежності, 12-В
м. Буча: вул. Енергетиків, 14
м. Вінниця: вул. Пирогова, 39
пр-т Коцюбинського, 50
вул. 50-річчя Перемоги, 33
Хмельницьке шосе, 96-Б
м. Дніпродзержинськ:
пр-т Леніна, 62
пр-т Маршала Жукова, 15
м. Дніпропетровськ:
пров. Фестивальний, 5
вул. Шолохова, 7
пр-т Пушкіна, 29
ж/м Тополя-2, 28, корп. 3/3
пр-т ім. Газети «Правда», 1
пр-т ім. Газети «Правда», 115
вул. Привокзальна, 4
вул. Гоголя, 15; вул. Тітова, 29
пр-т Героїв, 19
вул. Моніторна, 10
м. Житомир:
вул. Велика Бердичівська, 39
м. Запоріжжя:
бул. Шевченка, 4
пр-т Металургів, 24
м. Івано-Франківськ:
вул. Галицька, 145
вул. Мазепи, 29
м. Кіровоград:
пр-т Правди, 11/31
вул. В. Перспективна, 1-Б
м. Ковель: вул. Грушевського, 11
м. Краматорськ:
вул. Катеринича, 17
вул. Вознесенського, 17
м. Кременчук:
вул. Першотравнева, 57
м. Кривий Ріг: пр-т Миру, 37
пл. Визволення, 3
вул. Димитрова, 29
м. Луцьк: пр-т Волі, 14
пр-т Відродження, 26
вул. Чорновола, 1
вул. Гулака-Артемовського, 18
м. Львів: вул. Сихівська, 21
вул. Некрасова, 15
вул. Чорновола, 2-Б
вул. Любінська, 104
вул. Чуприки, 62
вул. Личаківська, 12
вул. Мазепи, 25-Б
вул. Коновальця, 33
пр-т Червоної Калини, 53
м-н Центральний, 5
м. Маріуполь: пр-т Леніна, 95-Б
м. Миколаїв:
вул. Московська, 20-А
м. Мукачеве:
вул. Космонавта Бєляєва, 11/1
вул. Генерала Петрова, 37
м. Одеса: вул. Корольова, 5
вул. Сегедська, 14-А
вул. Пастера, 28
вул. Генуезька, 20
вул. Катерининська, 63
вул. Єврейська, 54
Дніпропетровська дорога, 149
пр-т Адміральський, 29
вул. Генерала Петрова, 17/2
вул. Добровольського, 136
вул. Корольова, 79
вул. Новосельського, 94
м. Павлоград: вул. К. Маркса, 90
м. Полтава: вул. Гоголя, 30
вул. Жовтнева, 77-А
м. Рівне: вул. Київська, 56-В
вул. 16 Липня, 6-В
вул. Мірющенка, 31
м. Суми: пр-т Шевченка, 1
вул. Харківська, 3
м. Тернопіль: вул. Миру, 3-А
вул. Кн. Острозького, 1
б-р Петлюри, 2
пр-т Бандери, 70
м. Трускавець: вул. Річки, 6-А
вул. Данилишиних, 62
м. Ужгород: пр-т Свободи, 43
вул. Підгірна, 31
м. Харків: вул. Дерев'янка, 58
вул. Героїв Праці, 24
вул. Петровського, 35-А
вул. Роганська, 89
вул. Танкопія, 23
вул. Полтавський Шлях, 161
вул. Гв.-Широнінців, 29-А
вул. Лермонтовська, 27
вул. Шекспіра, 1
м. Херсон: пров. Козацький, 19
м. Хмельницький:
вул. Подільська, 54
вул. Кам'янецька, 107
м. Черкаси:
вул. Менделєєва, 7
б-р Шевченка, 243
вул. 30-річчя Перемоги, 10/1
вул. Рози Люксембург, 210/1
вул. Чехова, 101
м. Чернівці: вул. Садова, 6
вул. Авангардна, 53
вул. Василе Александрі, 2-В
вул. Героїв Майдану, 85
м. Чернігів:
вул. Комсомольська, 58
вул. Рокоссовського, 70

Ліцензія МОЗ АВ№394464 від 09.02.08. Свідоцтво про атестацію №ПТ-453/08 від 31.12.08. Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТ-452/08 від 31.12.08

www.synevo.ua 0-800-50-70-30

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Артюніна

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

Генеральний директор
Анастасія Чаплиженко

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

Відповідальний секретар
Олена Білоконь

Медичний редактор
Євгенія Канівець

Літературний редактор
Олена Білоконь

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

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

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

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

Індекс видання: 94977

Підписано до друку 20.03.2015 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
04123 м. Київ,
вул. Світлицького, 35 А, 2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-45

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*), **Третьякова 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

До ювілею професора Бориса Михайловича Пухлика

Борис Михайлович Пухлик народився у м. Свердловськ (Свердловка) Луганської (Ворошиловградської) області 11 травня 1945 р. в родині офіцера, який став інвалідом у Вітчизняній війні. У 1946 р. родина переїхала до м. Житомир, де Борис з успіхом закінчив середню школу. Постійно займався спортом, мав перший спортивний розряд з баскетболу, виявляв непогані музичні здібності, навіть як співак був лауреатом республіканського конкурсу, але вирішив стати лікарем.

У 1963 р. вступив до педіатричного факультету Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, який і закінчив у 1969 р. Був одним з кращих студентів курсу, очолював інститутську самодіяльність, але за направленням разом з молодою дружиною поїхав працювати в село, де поєднував посаду старшого лікаря протитуберкульозного санаторного закладу і педіатра дільничної лікарні. Саме тут в умовах сільської медицини зібрав матеріал для кандидатської дисертації зі фтизіатрії, яку під керівництвом вчителя професора Бориса Абрамовича Березовського захистив у 1977 р. Як здібного організатора практичної охорони здоров'я його у 1976 р. було переведено на роботу до Вінницького обласного відділу охорони здоров'я. Пізніше Б.М. Пухлика було включено до резерву кадрів міністра охорони здоров'я, і в молодого фахівця з'явилася перспектива стати керівником великого медичного закладу або управління охорони здоров'я. Але він обирає науку і в 1977 р. за конкурсом отримує посаду асистента кафедри фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

Вирішальною для долі Б.М. Пухлика в медицині була зустріч з видатним подружжям – Олександром Самійловичем Мамолатом і Катериною Федорівною Чернушенко. Внаслідок цього практично відразу ж після зарахування до колективу кафедри фтизіатрії за порадою К.Ф. Чернушенко Б.М. Пухлик починає займатися не лише проблемами фтизіатрії, але й алергології. Особливо важливою йому видається проблема поширеності алергічних захворювань (АЗ), оскільки на той час, з одного боку, було зрозуміло, що дуже багато людей хворіє на АЗ, з іншого – офіційна поширеність АЗ не перевищувала 1%, що абсолютно не відповідало світовим критеріям. Він їде до Москви, до відомої Науково-дослідної алергологічної лабораторії АМН СРСР (НДАЛ), якою керував академік Андрій Дмитрович Адо. Там Борис Михайлович знайомиться з ним та його «правою рукою» професором Антоніною Валентинівною Боговою. Таким чином, на багато років життя Б.М. Пухлика стає пов'язаним з цією лабораторією і науковими дослідженнями в галузі епідеміології АЗ.

Водночас не залишається поза увагою Б.М. Пухлика і фтизіатрія. Так, у нього з'являється оригінальна ідея поєднати ці спеціальності у Вінницькому обласному протитуберкульозному диспансері, де вперше в світі зусиллями ювіляра організується алергологічний кабінет, а дещо пізніше – і великий Імунологічний центр з алерго-імунологічною лабораторією, імунологічним відділенням з амбулаторним прийомом хворих, виїзною бригадою лікарів і лаборантів. Тут «народжуються і ростуть» наукові і викладацькі кадри майбутньої наукової школи Б.М. Пухлика: С.В. Зайков, Б.Ф. Гохштейн, І.В. Корицька, В. Мзаєк, І.М. Горбатюк, Л.Г. Кулик та багато інших.

У 1980–1981 рр. Б.М. Пухлик розпочинає одне з найбільших на той час клініко-епідеміологічних досліджень у галузі алергології. Він та його учні інструктують «збирачів інформації» – студентів, лікарів, друкують і роздають 150 тис. анкет-опитувальників для населення. Але вмішуються «доброзичливці», КДБ, частину анкет спалюють на багаттях… Однак анкети на 65 тис. мешканців Вінницької області «виживають», і у 1981 р. група науковців під керівництвом Б.М. Пухлика вперше в Україні завершує, по-суті, популяційне дослідження в галузі епідеміології АЗ. У цій групі окрім алергологів (Б. Пухлик, Б. Гохштейн, Л. Міхей) були і «суміжники» (майбутні професори Б. Коган, Ф. Савранський та інші молоді науковці), які згодом на основі у тому числі цього матеріалу виконали низку цікавих дисертаційних робіт.

Після цього дослідження, яке на той час стало найбільш масштабним у світі, циклу відповідних публікацій і виступів на конференціях Б.М. Пухлика визнають провідним алергологом СРСР. Він бере участь у низці подібних досліджень як позаштатний співробітник НДАЛ у Хакасії, Бурятії, Киргизії, Білорусі, виступає майже на всіх конференціях і з'їздах імунологів і алергологів, які проводяться у СРСР.

Свідченням довіри до талановитого фахівця було проведення у 1985 р. Всерадянської конференції алергологів у м. Вінниця, на яку приїхали не тільки кращі алергологи СРСР (А.Д. Адо, А.В. Богова, А.І. Остроумов, В.С. Мошкевич, М.М. Хакбердиєв, В.І. Пицький та ін.), але й головний на той час фтизіатр країни – академік Олександр Григорович Хоменко, який зацікавився «взаємопроникненням» фтизіатрії і алергології. У 1985 р. Б.М. Пухлик захистив докторську дисертацію саме «на стику» фтизіатрії та алергології.

У 1986 р. Б.М. Пухлик бере участь у медичних заходах у зоні аварії на ЧАЕС, але посвідчення учасника ліквідації аварії отримувати не став (вважав, що це нескромно). Після аварії на ЧАЕС, ще до організації УНЦРМ («чорнобильського інституту»), очолювані Б.М. Пухликом науковці, працівники імунологічного відділення обласного протитуберкульозного диспансеру обстежили понад 16 тис. мешканців регіонів Вінниччини, серед них ліквідатори аварії, члени їх сімей, переселенці із зони катастрофи, мешканці зони радіоекологічного контролю. У МОЗ України навіть була думка надати Вінницькій установі функції республіканської.

Борис Михайлович завжди вважав великим щастям спілкування з відомими вченими, у яких багато чому навчився або запозичив корисне. Окрім вищеперерахованих до них, безумовно, відносяться: М.В. Путов, Г.Б. Федосєєв, М.Д. Торохтін, Р.В. Петров, О.Г. Чучалін, Б.П. Ященко, М.С. Пилипчук, І.Г. Урсов, В.А. Ревякіна, Р.М. Хаїтов, Р.Х. Бурнашева, Н.Г. Арцимович, Л.О. Горячкіна, І.І. Балаболкін, І.С. Гущин, Г.В. Гургенідзе, О.П. Кашкін, Л.В. Ковальчук, В.М. Сидельников, Н.С. Пилипчук, О.О. Польнер, Б.П. Ященко, Г.М. Драннік, О.М. Сидоренко, В.О. Фрадкін, Б.М. Райкіс, Л.С. Когосова, О.М. Маянський, Т.В. Мітіна, Д.І. Заболотний, М.М. Авербах, Н.М. Арцимович, В.М. Бержец, Н.В. Медуніцин, Б.А. Молотілов, І.Є. Кочнова, В.П. Лозовой, В.С. Маят, Ю.І. Фещенко,

Г.Г. Горовенко, С.А. Кшановський, Р.Х. Бурнашева, М.С. Двойрин, І.Г. Урсов, Н.М. Бережна, О.І. Поляк, Е.М. Солошенко, О.І. Ласиця, В.Б. Гервазієва, В.Б. Борис, Е.В. Гюлинг, Р.І. Сепіашвілі, Р.А. Ханферян та багато інших видатних учених і визначних людей.

У 1990–1991 рр. Б.М. Пухликом було організоване і проведене друге клініко-епідеміологічне дослідження АЗ у Вінницькій області, яке охопило понад 36 тис. осіб. Воно «дало життя» новим іменам школи Б.М. Пухлика: С.В. Ланова, О.Б. Бондарчук, О.П. Незгода, А.А. Зайкова, О.Ф. Пільганчук, І.І. Єкімова, П.М. Остапчук, І.В. Березюк.

Б.М. Пухлик з 1991 р. працює на посаді завідувача кафедри фтизіатрії, яка з 1992 р. (одна з перших в Україні) створила курс клінічної імунології та алергології. Ще у 80-х роках Б.М. Пухлик разом з В.І. Пицьким та іншими відомими алергологами та імунологами СРСР працювали над створенням кафедр клінічної імунології та алергології, але в Україні створення таких кафедр і курсів дещо запізнилося. У 1992 р. за його ініціативою в ЦНДЛ Вінницького медичного інституту, якою керував його близький друг професор Б.Й. Коган, було створено лабораторію екологічної імунології та алергології, а при Вінницькій обласній дитячій лікарні – імунологічну лабораторію, розраховану на практичні потреби закладів охорони здоров'я. Такого на той час в Україні ще не було.

Окремо слід відмітити багаторічну співпрацю Б.М. Пухлика з провідними алергологами України, його зусилля, спрямовані на розвиток алергологічної служби України. На одній з союзних конференцій головний алерголог Латвійської РСР сказав, звертаючись до Б.М. Пухлика і М.М. Коваленка (на той час головний позаштатний фахівець з алергології МОЗ Української РСР): «Ви б, хлопці, більше думали про українську алергологію, яка є дуже слабенькою». Це було справедливо, оскільки не було кафедр, було обмаль алергологічних кабінетів і фахівців, власних алергенів. Слід було розвивати українську алергологічну службу, і в цьому напрямі Б.М. Пухлик постійно співпрацював с К.Ф. Чернушенко, М.М. Коваленко, Г.М. Дранніком, Л.О. Яшиною, О.І. Ласицею, які керували алергологічною службою країни. Без його участі в останні 40 років не вийшов майже жоден важливий документ, не проведено будь-якого важливого науково-практичного форуму з алергології. Під його керівництвом продовжували «народжуватися» науковці, серед яких д.м.н. С.В. Зайков, к.м.н. А.І. Барциховський, І.В. Березюк, П.М. Остапчук, І.І. Єкимова, М.А. Тхоровський, пізніше – О.К. Яковенко.

Слід відмітити, що Б.М. Пухлик постійно був серед організаторів усіх більш-менш значних форумів не тільки з алергології, але й фтизіатрії і пульмонології, які проводилися в Україні. Це численні з'їзди фтизіатрів, пульмонологів і алергологів, серед яких перші суто українські (разом з академіком НАМН України Ю.І. Фещенком, проф. Ю.М. Мостовим, к.м.н. І.М. Горбатюком), установчий з'їзд імунологів-алергологів у Алушті разом з професором Г.М. Дранніком, майже всі конференції алергологів і, звичайно, традиційні конференції у м. Вінниця. Дуже непросто було провести перші з'їзди алергологів України, особливо другий – у Одесі. Разом з чл.-кор. АМНУ професором Д.І. Заболотним Б.М. Пухлик створив при Інституті отоларингології АМНУ Центр АЗ верхніх дихальних шляхів, який став провідним алергологічним закладом в Україні.

Б.М. Пухлик був одним зі створювачів, видавців і навіть спонсорів перших вітчизняних науково-практичних журналів з фтизіатрії, пульмонології, алергології, імунології («Український пульмонологічний журнал», «Імунологія та алергологія»), а також інших відомих в Україні і за її межами журналів: «Астма і алергія», «Ринологія», «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія». Це саме стосується й наукових товариств («Імунологів, алергологів та спеціалістів з імунореабілітації», «Алергологів та фахівців з астми»). Зараз він очолює Асоціацію алергологів України, якій віддає багато сил і уваги.

Професором Б. Пухликом надруковано понад 350 наукових праць, у тому числі 10 монографій, підручників та посібників, видано понад 10 методичних рекомендацій. Він має понад 25 свідоцтв та патентів на винаходи. Підготував 1 доктора і 18 кандидатів наук. Вперше в Україні зусиллями очолюваних Б. Пухликом науковців і практичних лікарів було створено і оновлено вітчизняні протоколи медичної допомоги хворим на АЗ, формуляри лікарських засобів і проекти відповідних стандартів. Він разом з колегами представляв алергологію України у 18 країнах світу.

Найважливішим досягненням, окрім визначення поширеності АЗ в Україні, особисто Б.М. Пухлик вважає створення вітчизняних препаратів діагностичних і лікувальних алергенів. Були створені алергени та аксесуари до них (до 200 найменувань), що є однією з найбільших номенклатур у Європі. Серед них оригінальні форми алергенів для парентерального, перорального та інтраназального введення, 2 види компакт-ланцетів для виконання шкірних тестів з алергенами. Такі вироби, як драже для проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) алергенами, оригінальні ланцети, набори для скринінгу, діагностики медикаментозної алергії, не мають прямих аналогів у світі. Щорічно алергенами, які виробляє Вінницьке ТОВ «Імунолог», яке створив і багато років очолює Б.М. Пухлик, користується до 200 тис. мешканців України. Їх можна зустріти і в Росії, Казахстані, Азербайджані, Молдові, країнах Європи.

Але справа не лише в алергенах. Б.М. Пухлик разом з однодумцями створив або удосконалив низку діагностичних і лікувальних технологій, яких раніше не було або вони були не розвиненими в Україні: шкірна діагностика медикаментозної алергії, прик-тест, пероральна, інтраназальна АСІТ алергенами. Зараз важко собі уявити, що ще не так давно в Україні взагалі не було власних (отже – високоспецифічних) алергенів, не кажучи вже про інсектні, грибкові, набори для скринінгу, які й зараз для країн колишнього СРСР є малодоступними.

Дуже показовим є те, що Б.М. Пухлик, при своїх помітних заслугах перед вітчизняною охороною здоров'я і суспільством, не мав жодних нагород ні в період СРСР, ні в незалежній Україні. Напевне, це пояснюється його незалежним характером, скромністю, відвертістю в будь-якій аудиторії, тим, що він ніколи «не створював собі кумира», цінує людей виключно за їх заслуги. Звання лауреата Державної премії з науки і техніки, отримане ним разом з вченими Інституту оториноларингології, завідувачем виробництвом Вінницького ТОВ «Імунолог» у 2013 р., було для нього не подарунком долі, а результатом тривалої праці і визнання як в Україні, так і за її межами. Дві «каденції» він відпрацював як головний позаштатний алерголог МОЗ України. Саме після його праць і виступів стала зрозумілою ідеальна побудова алергологічної служби України, до якої треба було прагнути. Загалом, на цій посаді єдиною «пільгою» для ювіляра була велика безкорисна праця, яка під силу тільки дуже кваліфікованій, обізнаній людині.

Усі колеги, учні, рідні та друзі щиро вітають ювіляра і бажають Борису Михайловичу щастя, міцного здоров'я, довгих років життя, подальших успіхів у його важливій праці!

Правління Асоціації алергологів України

О.В. Шарікадзе, *к.м.н., доцент,*
О.М. Охотнікова, *д.м.н., професор, зав. кафедри*
кафедра педіатрії № 1
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Д.м.н., професор
О.М. Охотнікова

Нейрогенні розлади дихання: гіпервентиляційний синдром у дітей

У сучасних медичних виданнях є багато робіт, присвячених проблемі поширення хронічної патології серед дітей і підлітків. Питання розповсюдженості кардіоваскулярної і респіраторної патології, зростання частоти алергічних захворювань розкриваються певною мірою досить повно. На тлі цього, на наш погляд, недостатньо уваги приділяють аспектам порушень функції автономної нервової системи, яка посідає значне місце у патогенезі багатьох захворювань і певним чином сприяє розвитку ускладнень за наявності хронічної патології у дитини. Дуже часто ці розлади стають причиною помилок при встановленні діагнозу та визначенні ступеня тяжкості захворювання [4, 5].

Сьогодні у клінічній та науковій медицині є дуже багато скептиків, які взагалі не визнають, що ця патологія є окремою та значущою проблемою різноманітних захворювань. Між тим, в наш час функціональні порушення вегетативної нервової системи знайшли своє відображення як окремі, самостійні нозологічні форми у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) X перегляду. Авторам здається, що у світі, який сповнений різноманітних змін та стресів, проблема вегетативної дисфункції та, зокрема, розвитку нейрогенних розладів дихання (так званого синдрому пульмональної гіпервентиляції) потребує більшої уваги та подальшого вивчення з боку науковців, лікарів загальної практики, педіатрів, алергологів та лікарів інших спеціальностей.

Визначення

Синдром пульмональної гіпервентиляції (гіпервентиляційний синдром, ГВС) – доволі поширена патологія. За даними зарубіжних дослідників [25, 31], встановлення діагнозу ускладнюється насамперед тому, що симптоми, які розвиваються при ГВС, аналогічні тим, які характеризують іншу патологію. Насамперед це стосується бронхіальної астми (БА).

Поширеність ГВС серед населення становить від 6 до 10%, за даними дослідників [32], при проведенні анкетування у дітей у рамках сучасного дослідження (2013 р.) – ГВС зустрічається у 18,6% дітей, у яких БА не була діагностована, та у 55% дітей, які мали діагноз БА.

Актуальність проблеми ГВС здебільшого визначається не тільки його поширеністю, а ще й тим, що практичні лікарі недостатньо обізнані щодо його основних клінічних проявів, принципів діагностики і методів лікування. Невиявлений ГВС стає приводом для численних консультацій багатьох спеціалістів різного фаху, непотрібних високовартісних досліджень та неадекватної терапії. Серед батьків, які звертаються до спеціалістів з нетрадиційних методів лікування, дуже велику кількість складають родичі дітей, хворих на ГВС.

Дотепер є певні труднощі щодо дефініції ГВС. У непростій історії вивчення порушень регуляції дихання для цього пропонувалися різні назви: синдром Да Коста, дихальний невроз, нейрогенна гіпервентиляція, нейрореспіраторний синдром, нестійке дихання, поведінкова задишка (behavioural breathlessness) та ін. У клінічну практику починає впроваджуватися поняття «дисфункціональне дихання» (dysfunctional breathing). Цей синдром входить в коло діагностичних проблем хворих з так званою незрозумілою (clinically unexplained

dyspnea) задишкою. Однак, незважаючи на це, ще в 1984 р. у Саутгемптоні (Велика Британія) було опрацьовано узгоджене визначення ГВС:

ГВС – це синдром, який характеризується низкою соматичних симптомів, спричинених фізіологічно неправильною гіпервентиляцією та зазвичай відтворених у цілому довільною гіпервентиляцією [1, 9].

Історична довідка

Історія вивчення ГВС повертає нас у 1842 р., коли Да Коста вперше описав клінічну картину, узагальнив свої спостереження за солдатами, які брали участь у громадянській війні. Він спостерігав порушення дихання та пов'язані з ними різні неприємні відчуття в ділянці серця, назвавши їх «солдатське серце», «роздратоване серце». Підкреслювався зв'язок патологічних симптомів з фізичним навантаженням, звідси ще один термін – «синдром зусилля». У 1918 р. Lewis запропонував іншу назву – «нейроциркуляторна дистонія», яку і досі широко використовують терапевти.

Були описані такі прояви ГВС, як парестезії, запаморочення, м'язові спазми; відмічено зв'язок посилення дихання (гіпервентиляції) з м'язово-тонічними і тетанічними порушеннями. Вже у 1930 р. було показано, що болі в ділянці серця при синдромі Да Коста пов'язані не тільки з фізичним навантаженням, а й з гіпервентиляцією внаслідок емоційних порушень. Ці спостереження знайшли своє підтвердження під час Другої світової війни. Гіпервентиляційні прояви були відзначені як у солдат, так і у мирного населення, що свідчило про важливе значення психологічних факторів у ґенезі ГВС [9, 30].

Етіологія і патогенез

Причини розвитку ГВС досить численні. Це неврологічні і психічні розлади, вегетативні порушення, хвороби органів дихання, деякі захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, екзогенні та ендогенні інтоксикації, дія лікарських засобів (саліцилатів, метилксантинів, β-агоністів, прогестерону) та ін. Вважається, що у 5% випадків ГВС має тільки органічну природу, у 60% випадків – тільки психогенну, в інших – комбінації цих причин [1].

У 80–90-ті роки XX ст. було показано, що ГВС входить у структуру психовегетативного синдрому [2, 3], основним етіологічним фактором якого є тривожні, тривожно-депресивні (рідше – істеричні) розлади. Саме психічні розлади дезорганізують нормальне дихання і призводять до гіпервентиляції. Дихальна система, з одного боку, має високий ступінь автономності, з другого – високий ступінь навчання та тісний зв'язок з емоційним станом, особливо тривогою. Ці її особливості і лежать в основі того факту, що ГВС має в більшості випадків психогенне походження; вкрай рідко його спричинюють органічні неврологічні і соматичні захворювання – серцево-судинні, легеневі та ендокринні [8, 11].

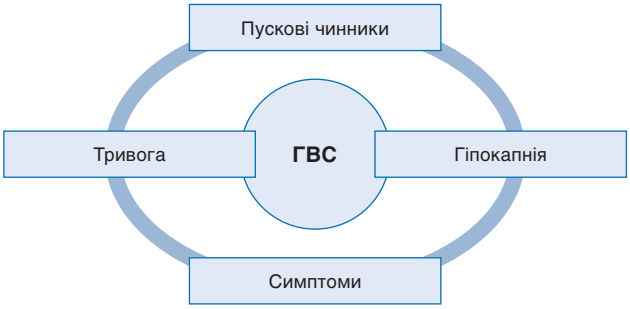
Звичка неправильно дихати формується під впливом культуральних факторів, минулого життєвого досвіду, а також стресових ситуацій, перенесених пацієнтом у дитинстві. Особливість дитячих психогеній у пацієнтів з ГВС полягає в тому, що в них часто фігурує порушення дихальної функції: діти стають свідками драматичних проявів – нападів БА, серцево-судинних та інших захворювань. Деякі пацієнти в минулому нерідко мають підвищене навантаження на дихальну систему (заняття бігом, плаванням та ін.).

Патогенез ГВС уявляється багаторівневим і багатовимірним. Психогенний фактор (найчастіше тривога) дезорганізує нормальне дихання, в результаті чого виникає гіпервентиляція. Збільшення легеневої, альвеолярної вентиляції призводить до стійких біохімічних порушень: надмірного виділення вуглекислого газу (CO_2) з організму, розвитку гіпокапнії зі зниженням $PaCO_2$ в альвеолярному повітрі і кисню в артеріальній крові, а також респіраторного алкалозу. Ці зміни сприяють формуванню патологічних симптомів: порушення свідомості, вегетативних, м'язово-тонічних, больових, гіперчутливих та інших проявів. У результаті відбувається посилення психічних розладів, формується патологічне коло [12–14].

Важливу роль у патогенезі ГВС відіграють складні біохімічні зсуви в системі кальцій-магнієвого гомеостазу. Мінеральний дисбаланс призводить до дисбалансу системи дихальних ферментів, сприяє розвитку гіпервентиляційних порушень. Важливою особливістю розвитку ГВС є те, що при усуненні тригерних факторів гіпервентиляція, яка вже не відповідає вимогам конкретної ситуації, зберігається, а разом з нею зберігається і гіпокапнія. Відбувається стабілізація гіпокапнічних порушень газообміну і формується «вадне коло» ГВС, яке починає циркулювати автономно, і симптоми можуть персистувати досить довго – феномен «махового колеса» (див. рисунок). Ці зміни реакції дихання вказують на вразливу систему контролю дихання, яка не здатна підтримувати нормальний парціальний тиск вуглекислого газу в крові ($PaCO_2$) і кислотно-лужний гомеостаз [20, 21, 23, 25, 27, 30].

Особливу увагу привертають патогенетичні аспекти розвитку ГВС при БА у дітей. Це стосується її психосоматичних аспектів, актуальність яких знаходить своє підтвердження у дослідженнях в області нейрогенних механізмів персистуючого запалення дихальних шляхів. При астматичному нападі особливу роль відіграють механізми пам'яті, що реалізуються на виразному емоційному фоні. Розвиток нападу, як і його очікування, супроводжується відчуттям страху і значним емоційним напруженням, реалізується у вигляді дихальних розладів за типом ГВС.

У патогенезі ГВС у дітей з БА значну роль відіграє порушення патерну дихання центрального ґенезу, що призводить до неадекватного збільшення альвеолярної вентиляції. Як з'ясувалося, ГВС здатний запускати механізми



Патогенез ГВС

бронхоспазму. Зменшення температури і вологості секрету в респіраторному тракті внаслідок гіпервентиляції провокує розвиток бронхіальної гіперреактивності. Зниження напруги CO_2 в альвеолярному газі та артеріальній крові призводить до внутрішньо- і позаклітинного алкалозу, зниження вмісту позаклітинного калію (K^+), кальцію (Ca^{++}), кисню (O_2) та підвищення проникності для натрію (Na^+) і гіперполяризації мембран. У результаті цього зростає нервово-м'язова збудливість, що сприяє патологічному скороченню гладенької мускулатури бронхів [6, 7, 10, 15, 18, 26]. Взаємозв'язок етіологічних чинників з механізмами патогенезу наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Причини та механізми розвитку ГВС

Етіологічний чинник	Механізми реалізації даного чинника
Гіпоксія, ацидоз, печінкова недостатність	Активація периферійних хеморецепторів
Застійна серцева недостатність	Активація аферентних парасимпатичних рецепторів у легенях та дихальних шляхах (через *nervus vagus*)
Артеріальна гіпотензія, зниження серцевого викиду	Активація периферійних хеморецепторів, зменшення аферентної імпульсації від барорецепторів
БА, ХОЗЛ	Активація аферентних парасимпатичних рецепторів у легенях та дихальних шляхах (через *n. vagus*)
Лихоманка, септичний стан	Активація дихального центру опосередкована через гіпоталамус та середній мозок
Травматичне ураження головного мозку, об'ємне утворення	Внутрішньочерепна гіпертензія, механічне подразнення
Тяжка ступінь цереброваскулярної недостатності, тривога, психогенії	Виключення гальмівної дії коркових структур головного мозку на нейрони дихального центру
Прогестерон, інші гормони	Пряма стимуляція дихального центру

Клінічні прояви і класифікація ГВС у дітей

Щодо класифікації ГВС, то виділяють ***пароксизмальний характер*** (гіпервентиляційний криз, ГК) та ***перманентний перебіг***, який зустрічається частіше. Також часто спостерігають хронічні форми ГВС, а за наявності гострих проявів потрібно поміркувати про можливість загострення хронічного ГВС. Клінічні прояви ГВС у дитячому віці характеризуються розмаїттям соматичних симптомів з боку багатьох органів і систем. Однак, оскільки в основі розвитку клінічних проявів ГВС лежать гіпокапнічні порушення газообміну, серед цієї безлічі клінічних проявів ГВС задишка є провідною скаргою і зустрічається практично в 100% випадків.

Задишка може бути єдиним клінічним проявом, але частіше поєднується з іншими симптомами, такими як емоційні порушення і м'язово-тонічні розлади (нейрогенна тетанія). Таким чином формується класична тріада симптомів при ГВС.

Поряд з класичними проявами ГВС, пароксизмальними і перманентними, є й інші розлади, характерні для психовегетативного синдрому загалом. Ці прояви були представлені у вигляді модифікованої класифікації у роботі В.Н. Абросимова (табл. 2) [1, 6] .

Таблиця 2. Загальні клінічні прояви ГВС

Ознаки	Характеристика
Загальні симптоми	Втома з відчуттям вираженої слабкості, ранкова слабість, стомлюваність, головний біль
Респіраторні симптоми	Диспное варіабельне, свист під час вдиху та видиху, утруднений вдих, зітхання, дряпання і дертя в горлі, позіхання, сопіння, кашель, епізоди диспное, відчуття чужорідного тіла в горлі, респіраторне уповільнення
Суглобові, м'язові, шкірні симптоми	Артралгії, міалгії; дифузні, варіабельні болі у спині; свербіж шкіри; пітливість кінцівок
Кардіоваскулярні симптоми	Біль у ділянці серця, серцебиття, дискомфорт, стиснення в грудях; об'єктивно – лабільність пульсу і артеріального тиску, екстрасистолія, акроціаноз, дистальний гіпергідроз, феномен Рейно
Гастроінтестинальні симптоми	Відрижка, здуття живота, болі в животі, нудота
Нейровегетативні симптоми	Головний біль, запаморочення, дезорієнтація, порушення пам'яті, зору, інсомнія, судоми, парестезії
Психосоматичні симптоми	Паніка, фобії, жахи, ознаки депресії

Поряд з класичними проявами ГВС, пароксизмальними і перманентними, є й інші розлади, характерні для психовегетативного синдрому загалом. Ці прояви були представлені у вигляді модифікованої класифікації у роботі В.Н. Абросимова (табл. 2) [1, 6] .

Більш детальної уваги потребує ***тріада симптомів при ГВС:*** по-перше, це стосується ***дихальних розладів***, які представлені наступними типами:

1 – «порожнє дихання»;
2 – порушення автоматизму дихання;
3 – утруднене дихання;
4 – гіпервентиляційні еквіваленти (зітхання, кашель, позіхання, сопіння).

При ***першому типі дихальних розладів*** («порожнє дихання») основним відчуттям є незадоволення вдихом, відчуття нестачі повітря, що призводить до глибоких вдихів. Хворим постійно бракує повітря. Вони відкривають кватирки, вікна і стають «повітряними маніяками». Дихальні розлади посилюються в агорафобічних ситуаціях (метро) або соціофобічних (іспит, публічний виступ). Дихання у таких пацієнтів часте і/або глибоке. При ***другому типі*** у хворих дітей з'являється відчуття зупинки дихання. ***Третій тип*** (синдром утрудненого дихання) відрізняється від першого варіанту тим, що дихання відчувається пацієнтами як важке, здійснюється з великим зусиллям. Хворі скаржаться на «ком» у горлі, непроходження повітря в легені. Цей варіант ще має назву «атипова астма». Об'єктивно відзначається посилене дихання, його неправильний ритм. В акті дихання беруть участь дихальні м'язи. Вигляд хворого напружений, неспокійний. Дослідження легень патології не виявляє. При ***четвертому типі*** (гіпервентиляційні еквіваленти) періодично спостерігаються зітхання, кашель, позіхання, сопіння. Зазначені прояви є достатніми для підтримки тривалої гіпокапнії та алкалозу у крові.

Друга складова тріади – ***емоційні порушення***. Вони мають здебільшого тривожний або фобічний характер. Найчастіше спостерігають генералізовані тривожні розлади. Вони, як правило, не пов'язані з якою-небудь конкретною стресовою ситуацією: у дитини протягом тривалого часу (понад 6 міс) відзначаються різні прояви — як психічні (відчуття постійного внутрішнього напруження, нездатність розслабитися, занепокоєння через дрібниці), які дитина дуже часто навіть не може описати, так і соматичні симптоми. Серед останніх дихальні розлади (частіше «порожнє дихання» або гіпервентиляційні еквіваленти)

можуть становити ядро клінічної картини поряд, наприклад, з больовими і серцево-судинними проявами.

Особливе місце в клінічній картині ГВС посідає підвищення нервово-м'язової збудливості, що проявляється тетанією (нейрогенна тетанія).

До тетанічних симптомів належать:

- чуттєві порушення (оніміння, поколювання, печіння);
- судомні феномени (спазми м'язів, «рука акушера», карпопедальні спазми);
- синдром Хвостека II—III ступеня;
- позитивна проба Труссо.

Значного ступеня дихальні порушення досягають під час панічної атаки (ПА), коли розвивається так званий ГК. Частіше відзначають розлади другого і третього типу – втрата автоматизму дихання і утруднене дихання. У хворої дитини виникає страх задихнутися та інші характерні для ПА симптоми.

Для верифікації діагнозу ПА необхідна наявність 4 з наступних 13 ознак:

- серцебиття;
- пітливість;
- озноб;
- задишка;
- ядуха;
- біль і дискомфорт у лівій половині грудної клітки;
- нудота;
- запаморочення;
- відчуття дереалізації;
- страх збожеволіти;
- страх смерті;
- парестезії;
- хвилі жару або холоду.

Симптоматиці ГК притаманні прояви підвищеної нервово-м'язової збудливості у вигляді симптомів Хвостека і Труссо. Істотне значення у діагностиці тетанії мають характерні електроміографічні показники прихованого спазму. Підвищення нервово-м'язової збудливості зумовлене наявністю у хворих мінерального дисбалансу кальцію, магнію, хлоридів, калію, спричиненого гіпокапнічним алкалозом [12, 16, 28].

Треба зауважити, що діти з діагнозом БА мають особливості клінічної картини ГВС у вигляді гіпервентиляційних розладів під впливом різних ендогенних та екзогенних факторів. Його наявність значно змінює клінічну картину БА, погіршуючи суб'єктивне відчуття тяжкості захворювання, призводячи до переоцінки ступеня тяжкості БА, призначення неадекватної терапії і значного зниження комплаєнсу та виступаючи тригером розвитку загострення [3, 19, 26].

Діагностика

Діагностика ГВС в першу чергу спирається на знання лікарів багатьох спеціальностей про особливості його клінічної картини. Цей діагноз має встановлюватись тільки після проведення диференційної діагностики з іншими хворобами, що супроводжуються синдромом задишки. Поліморфізм клінічних проявів ГВС зумовлює певні діагностичні проблеми. Призначають численні обстеження, високовартісні, непотрібні, а іноді й небезпечні для хворого. Серед лікарських помилок зустрічались даремні операції на хребті, абдомінальні та інші інвазивні дослідження, встановлення хибних діагнозів, наприклад, епілепсії та інфаркту міокарда [17].

Взаємозв'язки гіпокапнії та асоційованих з нею симптомів є надзвичайно складними. Багато лікарів при реєстрації у хворих низьких значень $PaCO_2$ автоматично встановлюють діагноз ГВС, що є неправильним. Відомо, що явища гіпокапнії можуть бути у пацієнтів з рестриктивними легеневими процесами, при лихоманці, серцевій патології, проте при цьому «класичних» гіпокапнічних скарг може і не бути. І навпаки, так звані гіпокапнічні скарги, наприклад, тривога, задишка, парестезії тощо, зустрічаються у пацієнтів з нормокапнією.

У практичній медицині дитина з ГВС – це пацієнт, який скаржиться на задишку, яка не відповідає даним об'єктивного огляду і показникам клініко-інструментальних досліджень дихання, а також з диспропорційною, незрозумілою задишкою, суб'єктивне сприйняття якої є досить обтяжливим. На жаль, за відсутності достовірних пояснень задишки батьки хворих дітей зазвичай прямують для консультацій у різні лікувальні установи. В кінцевому рахунку вони і формують основний контингент альтернативної медицини, різних псевдоспеціалістів «з тренування правильного дихання».

Незважаючи на всі складнощі та суперечливість результатів обстеження, головним у верифікації діагнозу ГВС є анамнез. Для полегшення його збору розроблено спеціальні візуальні шкали, які можна використовувати і в педіатричній практиці. На жаль, ці дослідження виключно іноземні, вони тривають дотепер, поки не будуть отримані достовірні клінічні дані. Відомим методом анкетування для виявлення ГВС є Наймегенський опитувальник (Nijmegen questionnaire; табл. 3). Анкета містить 16 пунктів, які оцінюють за 5-бальною шкалою (0 балів – симптом не зустрічався ніколи, 4 – симптом непокоїть дуже часто). Мінімальні та максимальні досяжні числа – від 0 до 64 відповідно. Даний опитувальник знайшов своє застосування передусім для скринінг-діагностики ГВС. Існує положення, згідно з яким використання даного опитувальника дає змогу коректно прогнозувати розвиток синдрому у 90% випадків [29, 33].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), що має важливе значення у диференційній діагностиці задишки, по-перше, не допомагає у верифікації функціональних порушень дихання, а по-друге — обмежене віковими особливостями дітей. Основним підтвердженням наявності ГВС слугує виявлення гіпокапнічних порушень газообміну. Зниження $PaCO_2$ – пряме свідчення альвеолярної гіпервентиляції. Однак вихідна гіпокапнія у хворих на ГВС зустрічається не так часто. Тому в тих випадках, коли у пацієнта з орієнтовним ГВС в умовах спокою визначаються нормальні значення вмісту вуглекислоти, рекомендується визначення змін рівня CO_2 при різних провокаційних тестах. До «золотого стандарту» діагностики ГВС відносять пробу з довільною гіпервентиляцією, яка також обмежується віковими чинниками.

Загальні критерії діагностики ГВС в дитячому віці:

- наявність поліморфних скарг;
- відсутність органічних нервових і соматичних захворювань;
- наявність психогенного анамнезу;
- позитивна гіпервентиляційна проба (якщо можливе її проведення);

Таблиця 3. Наймегенський опитувальник

Показники	Ніколи, 0 балів	Рідко, 1 бал (<1 раз/міс)	Іноді, 2 бали (1 раз/тиж)	Часто, 3 бали (>1 разу/тиж)	Дуже часто, 4 бали (щоденно)
Біль у грудній клітці					
Порушення зору					
Мовні розлади					
Запаморочення					
Дереалізація					
Прискорене або уповільнене дихання					
Задишка					
Відчуття стиснення грудної клітки					
Парестезії кінцівок					
Неможливість вдихнути					
Парестезії в ділянці ротової порожнини					
Холодні кінцівки					
Збудження					
Тахікардія					
Здуття шлунка					
Судоми пальців					

- зникнення симптомів ГК під час дихання в мішок або інгаляції суміші газів (5% CO_2);
- наявність симптомів тетанії, позитивна проба електроміографії (ЕМГ) на приховану тетанію;
- зміна pH крові в бік алкалозу;
- більше 23 балів за Наймегенським опитувальником;
- наявність факторів ризику, зокрема БА.

Верифікація діагнозу ГВС у дітей, хворих на БА, є актуальною проблемою. Існуючі інструментальні методи діагностики ГВС – спірографія, капнографія – далеко не завжди можуть бути використані. Так, зміни ФЗД, які виявляються у цих пацієнтів – збільшення частоти дихальних рухів та/або глибини дихання, хвилинного об'єму дихання, зниження життєвої ємності легень і зміна показників газообміну, — можуть спостерігатися (і навіть бути більш вираженими) у більшості дітей з обструктивними порушеннями вентиляції. Настільки ж малоінформативними можуть бути в розглянутому випадку і результати капнографії. Так, характерне для ГВС зниження альвеолярної концентрації $PaCO_2$ може спостерігатися і в пацієнтів з БА без гіпервентиляційних порушень. Нарешті, сама можливість проведення проби з довільною гіпервентиляцією у хворих на БА ставиться під сумнів, оскільки в цьому випадку можливий розвиток гострого бронхоспазму. Тому діагностика ГВС у хворих на БА, на нашу думку, має ґрунтуватися насамперед на клінічній оцінці особливостей соматичного та вегетативного стану пацієнта.

До основних (обов'язкових) діагностичних критеріїв належать суб'єктивні відчуття порушення дихання: тахіпное та/або диспное, що найчастіше поєднуються з різноманітними «позалегеневими» скаргами (запаморочення, головний біль, парестезії, відчуття стиснення грудної клітки зсередини чи ззовні, кардіалгії, тахікардія, дисфагія, аерофагія, абдоміналгія, м'язовий біль, тремор). Також має значення посилення розладів при емоційному і мовному навантаженні, у закритих або задушливих приміщеннях, при підвищеній інсоляції, за наявності суб'єктивно неприємних запахів, виявлення симптомів псевдоалергії. І, нарешті, для хворих з ГВС характерні виражені ознаки гіперчутливості бронхів щодо психогенних впливів (емоційні тригери нападу) і фізичного зусилля.

Дані пікфлоуметрії, спірометрії, капнографії, проби з довільною гіпервентиляцією і дослідження кислотно-лужного стану крові рекомендується використовувати як додаткові діагностичні критерії, що дають змогу підтвердити функціональний характер дихальних порушень. У 2007 р. після розробки програмного комплексу «БОС-Капнографії» була частково вирішена проблема діагностики і лікування ГВС у хворих на БА. Це дало змогу проводити у дітей об'єктивну діагностику ГВС, на підставі якої стала можливою розробка біоуправління у вигляді гри та повноцінного дихального тренінгу [7].

Диференційна діагностика

Вище вже обговорювалися питання диференційної діагностики ГВС, але доцільно ще раз звернути увагу на те, що насамперед потрібно виключити наступні захворювання: хронічну серцево-судинну патологію (набуті та вроджені вади розвитку, інфекції тощо), хронічні захворювання дихальної системи (зокрема БА), анемію різного походження, легеневу емболію, пухлини наднирників, психози.

Лікування

Лікування ГВС у дітей має комплексний характер і спрямоване на корекцію психічних порушень, навчання правильному диханню, усунення мінерального дисбалансу, лікування хронічного захворювання, на тлі якого розвинувся ГВС.

Першим етапом терапії ГВС є використання нелікарських методів, а саме сеанси індивідуальної та сімейної психотерапії, проте психологічний вплив може сприяти розвитку страху. Тому психологічний супровід для лікування пацієнтів цієї категорії має бути обережним і узгодженим. У маленьких дітей дуже часто важливу роль у терапії відіграють їх батьки, які допомагають брати участь в іграх та виконувати дихальні вправи, тим самим вони теж заспокоюються, і це сприяє покращанню результатів лікування у дітей. Дуже важливою є відмова від тютюнопаління з боку пацієнта (підлітки) або батьків (пасивне паління).

Призначають дихальну гімнастику з регуляцією глибини і частоти дихання. Для правильного її проведення необхідно дотримуватися декількох принципів: перехід на діафрагмальне дихання, під час якого включається «гальмівний» рефлекс Геринга–Брейера, що зумовлює зниження активності ретикулярної формації стовбура мозку і в результаті – м'язову і психічну релаксацію; витримувати певні співвідношення між вдихом і видихом: вдих у 2 рази коротший за видих. Дихальна гімнастика має проводитися на тлі психічної релаксації і позитивних емоцій. Спочатку дихальні вправи тривають

декілька хвилин, надалі – досить тривалий час, формуючи новий психофізіологічний патерн дихання.

При виражених гіпервентиляційних розладах рекомендують дихання в пакет.

З інструментальних методів застосовується біологічний зворотний зв'язок. Механізм зворотного зв'язку з об'єктивізацією цілої низки параметрів у реальному часі дає змогу досягати ефективнішої психічної і м'язової релаксації [7, 33].

Зауважимо, що, незважаючи на всі критичні коментарі, ефективним методом купування ГК та інших симптомів, пов'язаних з порушенням дихання, є дихання в паперовий або целофановий мішок. При цьому пацієнт дихає власним повітрям, що видихається з підвищеним вмістом вуглекислого газу, що призводить до зменшення дихального алкалозу і полегшує перераховані симптоми.

Якщо були вичерпані всі немедикаментозні засоби лікування, наступним етапом є використання ***медикаментозної корекції***. Оскільки ГВС належить до психовегетативних розладів та його основним етіологічним фактором є тривожні, тривожно-депресивні і фобічні порушення, пріоритет у його лікуванні має психотропна терапія. При призначенні ***транквілізаторів*** необхідно враховувати характеристику психоемоційного стану дитини і спрямованість вегетативної дисфункції (ваго- або симпатикотонія).

Дітям з підвищеним рівнем тривожності і порушенням сну показані транквілізатори з вираженим седативним ефектом: седуксен (сибазон, реланіум, діазепам), феназепам, тазепам, атаракс. При гіпостенічному варіанті призначають препарати з помірною активізуючою дією – «денні транквілізатори» (грандаксин, медазепам), які призначають зазвичай у 2 прийоми – вранці та вдень.

Важливо враховувати те, що при симпатикотонічному типі доцільне використання седуксену (1 таблетка – 0,005 г), тазепаму (1 таблетка – 0,01 г), феназепаму (1 таблетка – 0,5 або 1 мг). Дітям з ваготонічним типом вегетативної регуляції показані амізил (1 таблетка – 1 мг або 2 мг), а при змішаному варіанті – беласпон (1–3 таблетки на добу), рудотель (1 таблетка – 0,01 г), грандаксин (1 таблетка – 0,05 г). Тривалість курсу лікування транквілізаторами – не більше 4–6 тиж, можливе проведення повторних курсів.

Нейролептики показані дітям з гострою та хронічною тривогою, при руховому неспокої, наявності тиків, іпохондрії, страхів, а також при стійкому больовому синдромі. Вони знижують реакцію на зовнішні подразники, мають вегетотропну дію, рекомендуються до застосування у разі неефективності транквілізаторів. Найчастіше з препаратів цієї групи використовується френолон у дозі 5–15 мг на добу, тіоридазин (меллер, сонапакс) – дітям дошкільного віку в дозі 10–20 мг на добу, школярам – по 20–30 мг на добу, а також терален у дозі 5–15 мг на добу. Френолон і сонапакс виявляють хороший ефект при кардіалгіях. Терален має ще й антигістамінні властивості. За необхідності нейролептики можна поєднувати з анксіолітиками.

Психотропні препарати поряд з позитивним терапевтичним ефектом мають і низку негативних властивостей: небажані побічні ефекти, алергізація, розвиток звикання і залежності, особливо до бензодіазепінів. У зв'язку з цим доцільне використання альтернативних засобів, зокрема ***коректорів мінерального дисбалансу***, який є найважливішим симптомоутворювальним фактором при гіпервентиляційних порушеннях. Як засоби, що знижують нервово-м'язову збудливість, призначають препарати, які регулюють обмін кальцію і магнію. Найчастіше застосовують ергокальциферол (вітамін D_2), Кальцій-D_3, а також інші лікарські засоби, що містять кальцій, протягом 1–2 міс.

Загальноприйнятим є погляд на магній як на елемент з чіткими нейроседативними і нейропротекторними властивостями. Дефіцит магнію в низці випадків призводить до підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, зниження уваги і пам'яті, судомних нападів, порушення свідомості, серцевого ритму, розладів сну, тетанії, парестезій, атаксії. Стреси, як фізичні, так і психічні, збільшують потребу магнію в організмі і служать причиною внутрішньоклітинної магнієвої недостатності. Стан стресу виснажує запаси внутрішньоклітинного магнію і сприяє втраті його із сечею, оскільки підвищена кількість адреналіну і норадреналіну призводить до виділення його з клітин.

Магнію сульфат у неврологічній практиці використовується давно як гіпотензивний і протисудомний засіб. Є дослідження про ефективність магнію в лікуванні наслідків гострого порушення мозкового кровообігу і черепно-мозкових травм, в якості додаткового засобу при епілепсії, лікуванні аутизму у дітей [20]. Тому включення до комплексної терапії препаратів, які містять магній, має певний сенс.

Прогноз

Важливо своєчасно встановити наявність гіпервентиляційних розладів у дитини, для того щоб уникнути їх еволюції надалі. Дуже часто до синдрому ГВС ставляться легковажно, не застосовуючи адекватного лікування. Проведене протягом 25 років дослідження показало, що 40% дітей з діагнозом ГВС проявляли цей синдром у дорослому віці [33]. Тому усім нам треба зробити висновки. Немає незначущих симптомів, є легковажні лікарі!

Висновки

1. Діагноз ГВС у дитини – це диференційний діагноз, який виключає іншу патологію.
2. Лікарі педіатричних спеціальностей часто зустрічаються у своїй практиці з пацієнтами, що страждають на хронічні захворювання (зокрема БА) у поєднанні з ГВС.
3. Лікування основного захворювання разом із корекцією ГВС оптимізує результати.
4. Для виявлення ГК можуть використовуватися діагностичні критерії, запропоновані в цій статті.
5. Оскільки значна частина скарг на порушення дихання у хворих на ГВС не пов'язана з гострим бронхообструктивним синдромом, а має функціональний характер, то при плануванні діагностичних заходів для об'єктивізації стану слід рекомендувати використання пікфлоуметру (у дітей старше 5 років) перед застосуванням бронходилататорів.
6. При лікуванні дітей з ГВС слід також передбачити можливість призначення анксіолітичних препаратів.

Список літератури – у редакції

В.А. Клименко, д.м.н.,
зав. кафедрой пропедевтики педиатрии № 2,
А.С. Сивопляс-Романова
Харьковский национальный медицинский университет

Д.м.н.
В.А. Клименко

Психосоматический фенотип бронхиальной астмы

Последние годы ознаменовались значительным прогрессом в понимании патогенеза и разработке эффективных методов лечения бронхиальной астмы (БА). Международные консенсусы (GINA, PRACTALL, ICON, Global Atlas of Asthma) и созданные на их основе национальные протоколы позволяют улучшить качество жизни большинства больных БА. Но остается ряд пациентов, у которых не удается достичь контроля заболевания, несмотря на применение самых современных и эффективных противоастматических препаратов. Изучение данной проблемы ведущими научными школами показало, что одной из причин недостаточного контроля БА являются коморбидные состояния, а также иные (в отличие от атопии) фенотипы БА [1–3].

Известно, что психические нарушения играют отрицательную роль в течении многих хронических заболеваний, в том числе и БА. Б. Любан-Плоцца, 1997, определял астму как «соматический конечный пункт» разнообразных психических факторов [2]. В отечественной литературе недостаточно внимания уделяется обсуждению вопросов психических расстройств как коморбидных состояний при БА. Таким образом, рассмотрение влияния психических нарушений на формирование, течение и прогноз БА является актуальным.

Среди психических нарушений, влияющих на течение БА, в литературе рассматривают:

- депрессию;
- тревожные расстройства и панические атаки;
- алекситимию и сильные эмоции;
- психологический стресс (ПС);
- синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [3].

Депрессия

Депрессия, тревожные расстройства, панические атаки чаще встречаются у пациентов с БА в сравнении с общей популяцией [4, 5]. Они оказывают существенное влияние на уровень контроля и катамнез БА, снижая степень выполнения пациентами лечебных мероприятий (прием медикаментов, соблюдение режима и т. д.). Депрессия, тревожные расстройства и панические атаки часто встречаются одновременно у одного пациента [6–8].

Согласно данным ВОЗ, депрессия распространена во всем мире: ею страдают около 350 млн человек. Она приводит к значительным страданиям человека, снижает производительность труда, успеваемость в школе, нарушает отношения в семье, может быть причиной серьезных хронических заболеваний, особенно при затяжных и тяжелых формах. В худших случаях она приводит к самоубийству. В мире, по оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно происходит 1 млн случаев самоубийств, вызванных депрессией [9].

Согласно данным Национального института психического здоровья США, депрессия является расстройством умственной деятельности с разнообразными причинами, включающими генетические, внешнесредовые, психологические и биохимические. Депрессия обычно начинается между 15 и 30 годами и более характерна для женщин.

Симптомами депрессии являются:

- отсутствие удовольствия от обычной жизнедеятельности;
- усталость;
- головная боль, боль без четкой локализации;
- плохое настроение, раздражительность длительное время;
- нарушение сна – уменьшение или увеличение его продолжительности;
- изменение аппетита, обычно приводящее к уменьшению массы тела;
- отсутствие интереса или удовольствия от выполнения повседневной работы;
- чувство вины, негодности, ненависть к самому себе;
- ощущение безнадежности, пессимизма;
- затруднение концентрации внимания;
- замедленность движений или суетливость;
- повторяющиеся мысли о суициде [10].

Согласно Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), депрессия диагностируется на основании жалоб и анамнеза заболевания. Специфических лабораторных или инструментальных исследований для подтверждения диагноза не существует. Наличие у пациента симптомов депрессии на протяжении 2 нед свидетельствует о заболевании [13].

Депрессия является общим осложнением всех хронических заболеваний – она отмечается у трети таких пациентов. Не является исключением и БА. По данным C. Sorgen (2008), около 20% больных с БА страдают депрессией, и в большей мере ей подвержены пациенты, имеющие ежедневные ограничения вследствие неконтролируемой БА [11].

Пациенты с БА и депрессией менее склонны к приему назначенных медикаментов и выполнению индивидуальных программ по контролю заболевания.

Пренебрежение лечебными мероприятиями может приводить к ухудшению контроля БА, что, в свою очередь, приводит к усугублению депрессии и формирует порочный круг.

В метанализе Y. Lu (2012) установлено, что общая распространенность депрессии и тревожного расстройства у подростков с БА достоверно выше, чем у подростков без данного заболевания. Не было выявлено влияния пола и тяжести БА на развитие данного психического расстройства [12].

Риск летального исхода у подростков с БА выше, и это не всегда напрямую связано с имеющимся у них заболеванием дыхательной системы. C.J. Kuo (2010) провел популяционное исследование, включавшее 162 766 подростков в возрасте от 11 до 16 лет. Установлено, что у пациентов с БА риск суицида был в два раза выше по сравнению со здоровыми подростками (11 и 4,3 попыток суицида на 100 000 в год соответственно). Данное исследование показывает, что молодые люди, особенно с тяжелой БА, требуют пристального медицинского наблюдения [16].

Дети школьного возраста с БА также склонны к развитию депрессии. Пропуски школьных занятий, невозможность играть с другими детьми, госпитализации из-за приступов астмы могут вызывать у детей чувство беспомощности, подавленности, собственной ненужности. Исследователями установлено, что пациенты с БА имеют более низкий уровень самооценки, чувствуют себя виновными в своих приступах. Часто такие пациенты не стремятся добиться успеха в борьбе с болезнью, что влияет на степень контроля БА и приводит к депрессии [14].

В детском возрасте симптомы депрессии те же, однако, чем меньше ребенок, тем сложнее диагностика депрессии, потому что маленький ребенок не может выразить свои чувства словами и не осознает ощущения грусти, печали, уныния. Так, у детей младшего, преддошкольного и дошкольного возраста симптомы депрессии могут быть выявлены по изменению поведения ребенка. Будут наблюдаться апатия, замкнутость, замедление или регрессия развития ребенка без органических причин. Для диагностики депрессии у детей такого возраста клиницисту необходимо досконально изучить анамнез родителей, взаимоотношения в семье, проконсультировать ребенка у специалиста.

Важным является психологическое состояние матери или человека, постоянно ухаживающего за ребенком (бабушки, няни). Наличие депрессии у матерей оказывает отрицательное влияние на способность ухода за ребенком, на поведение и умственное развитие детей, увеличивает число обращений за медицинской помощью. У матерей пациентов с БА наблюдается более высокий уровень депрессии по сравнению с матерями здоровых детей (Szabó A., 2010; $p<0,01$). Не было выявлено зависимости между уровнем образования матерей и наличием у них депрессии. Симптомы депрессии отмечаются у трети отцов детей с БА, при этом гендерные отличия не выявлены [14].

Для улучшения качества ведения детей с БА врачу следует периодически проводить скрининг на депрессию у матерей. При выявлении проблемы такие семьи нуждаются в дополнительной помощи специалистов [18].

Согласно данным ВОЗ, легкую форму депрессии могут с уверенностью диагностировать и лечить работники первичной медико-санитарной помощи без лекарственных средств, но при умеренной или тяжелой форме пациентам требуется медикаментозное лечение и психотерапия [15].

Алгоритм профилактики и лечения депрессии для пациентов с БА:

- Поддерживайте взаимоотношения с семьей и друзьями. Психологическая поддержка близких людей очень важна. Общение с ними поддерживает вашу активность и независимость, помогает справиться с ежедневной работой по дому, другими делами, поддерживает вас в выполнении лечебных мероприятий.
- Оставайтесь активными, уделяйте внимание ранее интересовавшим вас видам деятельности, различным хобби. Если таковых не имеется, найдите время для такого рода занятий.
- Будьте информированы. Изучите как можно больше информации о БА и депрессии. Знания могут влиять на состояние самоконтроля и помогут сделать выбор наиболее эффективного лечения. Попросите вашего врача предоставить необходимую информацию.
- Посещайте группы поддержки или астма-школы для общения с людьми с таким же заболеванием, как и у вас. Образовательные программы по БА могут существенно улучшить ваше физическое и психологическое состояние. При правильном

применении медикаментов и изменении образа жизни БА можно полностью контролировать, и вы можете вести привычный или с минимальными ограничениями образ жизни.
- Постройте надежную команду медиков. У вас должны быть лечащий врач, медсестра и другие медработники, которым вы полностью доверяете и с которыми чувствуете себя комфортно.
- Изучайте инструкции к вашим противоастматическим препаратам. Некоторые бронходилататоры могут вызывать депрессию. Если это наблюдается, попросите вашего врача подобрать альтернативный медикаментозный препарат.
- Изучите альтернативные методы терапии – акупунктуру, гимнастику, арт-терапию и др. Они часто оказываются эффективными в поддержании хорошего настроения.
- Не бойтесь просить о помощи. Люди, испытывающие депрессию, должны как можно быстрее получить помощь, чтобы сохранить свое психическое здоровье.
- Принимайте препараты против депрессии, если вам их назначил врач [14].

Тревожные расстройства, панические атаки

Тревожные расстройства также часто встречаются у пациентов с БА. Они сочетаются с недостаточным контролем заболевания, увеличившейся частотой использования бронходилататоров, низким качеством жизни пациентов, но не влияют на частоту госпитализаций и обращений за неотложной помощью. Эти данные получены при обследовании 794 взрослых пациентов с применением статистического анализа, исключающего влияние возраста, пола, курения и степени тяжести БА (Lavoie K.L., 2011) [16].

Схожие результаты получены I. Urrutia (2012): установлено, что тревожное расстройство и депрессия снижают степень контроля БА и ухудшают качество жизни пациентов [17].

J.M. Feldman (2013) изучил влияние тревожного расстройства у 97 детей в возрасте 7–11 лет с БА и их матерей на показатели функции внешнего дыхания (ФВД), самооценку этой функции и частоту использования медикаментов. Установлено, что симптомы тревожности у детей с БА сочетались с низкой самооценкой дыхательной функции и увеличенным числом использования препаратов для купирования приступа БА. Симптомы депрессии у детей сочетались с увеличенным риском использования лекарственных препаратов и не влияли на самооценку функции дыхания. Дети, у чьих матерей наблюдались симптомы тревожности или депрессии, имели сниженные показатели ФВД по сравнению с детьми матерей без психических расстройств [18].

Алекситимия и сильные эмоции

В исследовании, проведенном A. Moes-Wójtowicz et al. (2012), в качестве причин обострений БА называются алекситимия и сильные эмоции.

Алекситимия – неспособность человека называть эмоции, переживаемые им самим или другими людьми, то есть переводить их в вербальный план.

Данное расстройство было выявлено в качестве причины обострений БА у 21,6% пациентов, принявших участие в исследовании [19]. M. Amore et al. (2013) с помощью иерархического кластерного анализа установили, что алекситимия имеет прочную связь с низкими показателями ФВД и плохим уровнем контроля БА [24]. Сильные эмоции и/или ПС вызывали обострения БА у 61,1% пациентов. Среди сильных эмоций, кроме открытых конфликтов, проблем на работе и в семье, следует выделить ситуации, когда человек сталкивается с обстоятельствами или другими людьми, которые он отчаянно не принимает, однако в то же время вынужден терпеть без открытого выражения своего протеста. То есть человек вынужден переживать крайне неприятную ситуацию внутри себя, не давая ей психологического выхода. Это также может приводить к формированию бронхообструкции и БА [23].

Психологический стресс

Частым коморбидным состоянием БА является ПС. Его формированию способствует осознание невозможности полного излечения от БА. С другой стороны, психологические и биологические механизмы, лежащие в основе ПС, модулируют воспалительный процесс при БА и, таким образом, утяжеляют ее течение [20].

A.M. Yonas (2012) установлено, что ПС на индивидуальном, семейном и социальном уровнях увеличивает заболеваемость БА у детей, и это влияние сохраняется на протяжении всей жизни [21].

Представляет интерес крупное популяционное исследование, проведенное в Дании и Швеции (Liu X., 2013). Предполагалось, что ПС в раннем детском возрасте оказывает влияние на формирование и частоту обострений БА. В исследовании участвовало 5 202 576 детей. Наблюдение велось от рождения до даты первой госпитализации по поводу БА, эмиграции, смерти или совершеннолетия – в зависимости от того, какое событие наступало первым. Все дети были отнесены к группе без ПС, пока они не потеряли близкого родственника (мать, отца, родных брата или сестру), после чего включались в группу с ПС. Установлено, что риск госпитализаций по поводу БА повышен у детей, которые потеряли близких родственников в возрасте 14–17 лет ($p \leq 0,05$), но не у детей более младшего возраста. Этот риск не изменялся с течением времени после потери близких родственников.

Предложено две гипотезы для объяснения влияния ПС на течение БА. Во-первых, дети старшего возраста могут воспринимать смерть близкого человека более тяжело вследствие сформированной личностной шкалы ценностей. Во-вторых, БА имеет разные фенотипы в зависимости от возраста, и астма «поздняя», как правило, не атопическая, имеет более тяжелое течение, в ее патогенезе большее значение имеют неврологические и психические нарушения.

Также обнаружено, что дети, потерявшие близкого человека, были менее склонны к выполнению назначений врача, и не исключено, что повышенный риск госпитализации из-за БА является результатом недостаточного лечения. Установлено, что родственники, ухаживающие за ребенком, также испытывают ПС из-за смерти близкого человека и чувствуют себя неспособными к проведению мероприятий по контролю БА, что приводит к ухудшению состояния ребенка.

ПС приводит к увеличению частоты инфекционных и системных заболеваний, модулируя функции иммунных клеток путем воздействия на них через нервную и эндокринную системы [22]. Хронический ПС может привести к резистентности к кортикостероидной терапии, возможно, путем воздействия на экспрессию или функции глюкокортикостероидных рецепторов клеток.

I. Ohno (2010) в экспериментах на мышах установил, что ПС приводит к увеличению частоты и тяжести обострений БА путем усиления воспаления в дыхательных путях с доминированием цитокинов Th2-профиля. Так, связывание опиоидных пептидов с их рецепторами (μ-, δ-, κ-) играет ключевую роль в изменении гомеостаза в ответ на ПС. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система в стрессовых условиях активируется при соединении опиоидных пептидов с μ-рецепторами, в результате происходит выделение кортизола, который угнетает экспрессию Th1-цитокинов и сдвигает иммунный ответ к Th2-типу. Кроме того, установлено, что подавление отрицательных эмоций, так называемое хорошее самообладание, также вызывает ПС и одновременно усугубляет аллергениндуцированное воспаление в дыхательных путях и экспрессию Th2-цитокинов через μ-опиоидные рецепторы в ЦНС [28, 29].

В работах многих исследователей отмечается факт взаимосвязи различный психических расстройств между собой, когда наличие одного психического нарушения запускает другое, и вместе они приводят к соматической реализации психологических проблем [1, 15, 24].

В исследовании K.K. Murdock (2010) с участием 23 девочек и 22 мальчиков в возрасте от 7 до 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА из Бостона (США) установлено, что повышенный астма-ассоциированный ПС достоверно сочетается с повышенной тревожностью [24].

G.M. Slavich, M.R. Irwin (2014) выдвинули многоуровневую гипотезу развития депрессии в результате воздействия ПС посредством нервных, физиологических и генетических механизмов. Центральным звеном этой теории является активация ПС компонентов иммунной системы, участвующих в воспалении. Провоспалительные цитокины ответственны не только за воспаление, но могут также вызывать чувство грусти, ангедонию (равнодушие к радостям жизни), усталость, психомоторную заторможенность и социально-поведенческую изоляцию. Эта адаптивная биологическая реакция является необходимой для выживания организма при угрозе жизни, физических травмах, но она также может быть активирована под воздействием современных социальных условных или воображаемых угроз, приводя к формированию провоспалительного фенотипа иммунного ответа организма, что играет ключевую роль как в формировании БА, так и в развитии депрессии [25].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

СДВГ – хроническое расстройство, заключается в трудностях концентрации внимания и включает поведенческие расстройства, такие как гиперактивность, беспокойство, импульсивность [32].

СДВГ – неврологическое поведенческое расстройство развития, начинающееся в детском возрасте, проявляющееся такими симптомами, как трудности концентрации внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность [4].

Распространенность СДВГ у детей составляет 2–12%, у взрослых – 3–5%. У многих детей с СДВГ симптомы заболевания сохраняются и во взрослом возрасте, что вызывает трудности в получении образования, трудоустройстве и социальной адаптации. СДВГ часто сочетается с другими психическими заболеваниями – депрессией и расстройством настроения [33–36].

M.H. Chen (2013) провел в Тайвани общенациональное популяционное проспективное когортное исследование типа «случай–контроль» по изучению коморбидности СДВГ и БА с участием 2 294 ребенка с БА и 9 176 детей без БА в возрасте 0–3 лет. При статистической обработке результатов, после устранения влияния на результат возраста, пола, уровня урбанизации, сопутствующих атопических заболеваний (ринита и дерматита), было установлено, что дети с БА имели достоверно более высокий риск развития СДВГ по сравнению со сверстниками без БА (7% и 4,6% соответственно; $p<0,001$) [37].

J.D. Tsai (2013) изучил общую базу данных страховых случаев с 2002 по 2009 г. Отобрано 4 692 ребенка с СДВГ и 18 768 детей – группа контроля. Установлено, что дети с СДВГ имели достоверно более высокую частоту атопических заболеваний (аллергический ринит, конъюнктивит, БА и экзема). С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что дети из крупных городов имеют более высокий риск развития СДВГ. Риск развития СДВГ возрастал с увеличением количества атопических заболеваний и возраста пациента [38].

O. Fasmer (2011) на основании Норвежской базы данных назначений лекарственных средств за 2006 г. изучил, как часто одному и тому же пациенту назначаются медикаменты для лечения БА и СДВГ. Установлено увеличение на 65% риска последующего назначения медикаментов для лечения СДВГ, если пациент получал противоастматическую терапию, особенно у лиц женского пола. Наиболее сильные корреляционные связи обнаружены у женщин в возрасте 20–49 лет и у мужчин – 30–49 лет [39].

Таким образом, психические расстройства являются частыми коморбидными состояниями БА и способствуют более тяжелому ее течению и прогнозу. Проведение когнитивно-поведенческой терапии улучшает качество жизни пациентов с БА [40], но ее механизмы, особенно у детей, остаются до конца не изученными, а ее эффекты – вариабельными [41, 42].

При ведении пациентов с БА необходимо учитывать высокую вероятность психических расстройств. Не потеряли актуальности слова великого терапевта М.Я. Мудрова (1825) о реальной клинической практике: «Я намерен сообщить вам новую истину, которой многие не поверят, и которую, может быть, не все из вас постигнут... Врачевание не состоит в лечении болезни... Врачевание состоит в лечении самого больного».

Список литературы – в редакции

А.А. Кучерова
клиника «TeamSpiritMedical», г. Борисполь,
***Г.П. Победенная**, д.м.н., профессор*
ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины"

А.А. Кучерова

Д.м.н., профессор Г.П. Победенная

К вопросу о дифференциальной диагностике синдрома бронхиальной обструкции

Бронхообструктивный синдром (БОС) сопровождает многие хронические заболевания в пульмонологии, вызывая необходимость проведения дифференциальной диагностики и коррекции подходов к лечению.

Бронхиальная обструкция (БО) – это клинически выраженное нарушение бронхиальной проходимости. Функциональными составляющими БО являются воспалительная инфильтрация и отек слизистой оболочки бронхов, мукоцилиарная недостаточность, гиперплазия слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи. Все эти нарушения обратимы. Необратимыми являются перибронхиальный фиброз и эмфизема [24].

Диагностический алгоритм включает подтверждение наличия БО, установление этиологии заболевания и проведение дифференциальной диагностики.

Этот синдром является ведущим в клинической картине бронхиальной астмы (БА) и характеризуется разнообразием проявлений, с чем иногда связана поздняя диагностика заболевания [26–28]. Однако его выявляют и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), вирусных инфекциях, эозинофильном бронхите (ЭБ), туберкулезе (ТБ) легких, системных васкулитах, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и т. д. С БОС иногда приходится дифференцировать гипервентиляционный синдром (ГВС).

Бронхиальная астма

БОС при БА обусловлен спазмом гладких мышц бронхов, отеком их слизистой оболочки, дискринией, а нестабильность дыхательных путей – гиперреактивностью бронхов (ГРБ), которая при БА может быть как специфической, так и неспецифической [20].

ГРБ является одним из основных предикторов БА, наряду с наследственностью и атопией. В свою очередь, ГРБ при БА генетически детерминирована и наследуется по аутосомно-доминантному типу [49]. Впервые этот термин был предложен R.Tiffena в 1959 г. [32]. Синдром ГРБ выявляется у 6% людей, считающих себя здоровыми и не имеющих профессиональных контактов с пылевыми аллергенами (АГ), у имеющих такие контакты – вдвое чаще: в 12,8% случаев. Риск его развития у мужчин связан с возрастом 30–40 лет, а у женщин – 20–30 лет, при этом перенесенные ранее частые респираторные инфекционные заболевания, независимо от контакта с пылью, являются ведущим фактором его формирования.

Второй по частоте причиной развития синдрома ГРБ рассматривают отягощенный аллергологический анамнез и аллергические заболевания у пациента, при этом отягощенная наследственность по заболеваниям органов дыхания выявляется у 30–40%. Интересным является факт, что у пациентов с отягощенной наследственностью по хроническому бронхиту выявляется повышенная чувствительность к ацетилхолину, а у лиц с отягощенной наследственностью по БА – к гистамину. Очевидно, этот факт имеет значение в преимущественном лечебном ответе пациентов с ХОЗЛ и БА на бронхолитики с разными точками приложения.

Основой иммунного воспаления в трахеобронхиальном дереве при БА является дисбаланс субпопуляционного соотношения Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа со стимуляцией активности В-клеток, ответственных за продукцию IgE и IgG. При этом антиген связывается с антителом на поверхности базофила или тучной клетки с последующим высвобождением медиаторов: гистамина, серотонина, фактора хемотаксиса эозинофилов, лейкотриенов, тромбоксанов, фактора агрегации тромбоцитов, простагландинов, что приводит к спазму бронхов, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, десквамации эпителия, разрушению реснитчатого эпителия бронхов [5, 11, 40].

Основные клинические проявления БА – рецидивирующие симптомы свистящего дыхания, удушья, скованность в грудной клетке, кашель – связаны с распространенной, но вариабельной БО, которая обратима спонтанно или под влиянием терапии, и чаще проявляются ночью или рано утром. Во время приступа удушья у пациента перкуторный звук становится коробочным, а при аускультации появляются высокотембровые сухие свистящие хрипы. После прекращения приступа удушья все указанные симптомы исчезают [43].

При ***легкой БА*** характерный ритм появления ночных приступов удушья обеспечивается многими механизмами регуляции тонуса бронхов: преобладанием активности парасимпатической нервной системы со сниженной активностью симпатической, более длительным и частым контактом с АГ домашней пыли у больных с аллергией к ней, повышенной нестабильностью тучных клеток в ночные часы и повышенной чувствительностью клеток бронхов к гистамину также в ночное время суток, ритмом продукции глюкокортикостероидов надпочечниками, особенностями секреции мелатонина, активности иммунной системы с продукцией цитокинов и т. д.

При ***среднетяжелой и тяжелой формах БА*** характерный паттерн приступов удушья сменяется их появлением в любое время суток за счет нарастания неспецифической ГРБ вследствие воздействия возросших концентраций факторов системного воспаления (цитокинов, лейкотриенов, тромбоксанов, участия нейтрофилов с измененными функциональными свойствами) [44], снижения собственной продукции глюкокортикоидов надпочечниками и многого другого.

БОС при БА имеет разные клинические проявления. Классически он проявляется ***приступами удушья***, которым часто предшествуют кашель и дистанционные хрипы, ощущения сжатия (сдавления) в груди. Больные при приступе удушья принимают вынужденное положение с наклоном туловища вперед, опираясь на руки. Плечи при этом подняты и сведены. Приступ удушья сопровождается гипервентиляцией – учащением и усилением дыхания. Аэродинамическое сопротивление дыханию преодолевается за счет участия в акте дыхания всех вспомогательных мышц – плечевого пояса, грудной клетки, передней брюшной стенки. Приступ удушья заканчивается выделением стекловидной мокроты, нередко в виде прозрачных тягучих нитей – слепков дистальных бронхов.

Эквивалентами приступа удушья могут быть пароксизмальний кашель (так называемая кашлевая астма или кашлевой вариант астмы), эпизоды появления свистящего дыхания, сопровождающего кашель, эпизодическая одышка, которая имеет экспираторный характер, разную продолжительность и интенсивность [10]. Продолжительность выдоха по обыкновению в 3–4 раза дольше вдоха, с наличием свистящего дыхания (wheezing).

В отдельных случаях БОС проявляется ***эпизодами сжатия грудной клетки***, ее сдавления, скованности, ощущения заложенности в грудной клетке. При этом характерное свистящее дыхание может не выслушиваться.

БОС при БА часто сопровождается симптомами аллергического ринита (АР) или риносинусопатии, иногда с полипозными изменениями слизистой оболочки носа или околоносовых пазух. Нередко его сопровождают другие признаки аллергии – атопический дерматит, аллергическая крапивница, пищевая и медикаментозная аллергии.

Чтобы точнее разобраться с нозологической принадлежностью БОС к БА, следует помнить, что ***атопическая БА*** начинается в детском или юношеском возрасте. Наиболее выраженными ее симптомы бывают в периоды выброса пыльцы «виновных» растений с четкой сезонностью заболевания, обострение болезни в зеленой зоне города и сельской местности, где концентрация пыльцы в воздухе наибольшая; ремиссия болезни при выезде в другие климатические регионы; ослабление симптомов в дождливую погоду. Межсезонные обострения атопической БА с возникновением БОС возможны при употреблении пищи, которая имеет общие антигенные свойства с пыльцой «виновных» растений [31].

При ***бытовой БА*** этиологическим фактором болезни является домашняя пыль. Провоцирующей или элиминирующей причиной может быть смена места жительства.

Для ***инфекционно-зависимой формы БА*** характерны начало заболевания в возрасте 31–40 лет, приступы имеют постепенное начало, значительную продолжительность, течение болезни – преимущественно среднетяжелое или тяжелое, частые осложнения сопровождает риносинусопатия, нехарактерен синдром элиминации, при рентгенологическом исследовании наблюдается усиление легочного рисунка, эмфизема, пневмофиброз, в анализах крови и мокроты – умеренная эозинофилия, нейтрофилез. Обострения БА провоцируются респираторными вирусными инфекциями, физическим или эмоциональным напряжением, изменением метеоусловий, нарушением режима терапии, воздушными поллютантами, употреблением некоторых лекарственных средств, обострением сопутствующих заболеваний [51–53].

Наличие АР значительно повышает частоту возникновения обострений БА, а его неадекватное лечение может привести к появлению или обострению БА [35].

Факторами, отягощающими проявления БОС при БА, могут быть нарушение функции щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет.

Современные исследования показали более высокую вероятность развития БА у лиц с ожирением [29, 46]. Патогенетический механизм развития БО при ожирении является сложным и затрагивает изменения механики и энергообеспечения дыхания. При ожирении появление ГРБ связано с рядом факторов. Наряду с нарушением механических свойств органов дыхания – затруднением экскурсии грудной клетки из-за отложения жира вокруг ребер, его избыток в средостении, брюшной полости и дыхательных путях способствует дисфункции диафрагмы, снижению тонуса и уменьшению просвета бронхов. Это приводит к увеличению сократимости гладкой мускулатуры и ГРБ из-за узости дыхательных путей и отсутствия бронхопротекторного эффекта от глубокого дыхания [46].

Неоднозначными представляются механизмы повышенного риска развития БА при сахарном диабете. Так, было показано, что инсулин может изменять характер иммунного ответа за счет сдвига Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа, а также приводить к дегрануляции тучных клеток с высвобождением из них гистамина и бронхоспазму. Дополнительный вклад вносит высокий уровень провоспалительного интерлейкина (ИЛ)-13 с развитием метаплазии слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи и ГРБ наряду с избыточным развитием соединительной ткани бронхов в результате неферментативного гликозилирования тканевого коллагена. Все эти процессы вызывают ремоделирование и ГРБ. Кроме того, сахарный диабет у матери повышает риск развития поздней БА у ребенка.

Наибольшие трудности в диагностике БА, связанные с разнообразием клинических проявлений, имеют место у детей раннего детского возраста, когда первые эпизоды болезни носят характер обструктивного бронхита, сухого навязчивого кашля, свистящего дыхания, псевдокрупа. Клиническая картина болезни у детей старше 3–4 лет зачастую характеризуется стабилизацией течения. У большинства мальчиков (84,2%) наблюдается клиническое улучшение течения БА, что связано с изменениями гормонального фона подростков и особенностями действия половых гормонов на иммунный ответ организма в пубертате, в то же время у девочек в половине случаев течение БА ухудшается [9].

С увеличением возраста частота и выраженность аллергических проявлений у пациентов уменьшается, но возрастает количество осложнений заболевания в виде диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, которые, очевидно, изменяют и клиническое течение заболевания. Так, у пациентов преклонного и старческого возраста типичные приступы удушья могут отсутствовать, а преобладают эпизоды дыхательного дискомфорта, смешанная (инспираторная и экспираторная) одышка, носящая приступообразный характер, постоянное затруднение дыхания с удлиненным выдохом, приступообразный кашель с экспираторной одышкой, усиливающейся при вдыхании резких запахов, холодного воздуха, изменении метеоусловий [22, 50]. Еще значительнее изменяют течение заболевания ко- и мультиморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что нередко приводит к неоправданно частому использованию короткодействующих β_2-агонистов с их неблагоприятными побочными эффектами [4, 6].

Особенно сложной проблемой для практикующих врачей является БА тяжелого персистирующего течения, при которой симптомы заболевания становятся постоянными: частые ночные и дневные приступы удушья, дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка, частые обострения заболевания, ограничение физической активности [34, 39].

В диагностике принадлежности БОС к БА следует учитывать аллергологический анамнез (наличие у больного экземы, сезонного или круглогодичного АР, крапивницы, пищевой или медикаментозной аллергии, а также БА и атопических заболеваний у членов его семьи), циркадность, сезонность и условия проявления болезни. В фазе ремиссии БА установить атопию помогут кожные пробы с АГ (АГ для диагностики подбирают на основе анамнеза), определение уровней общего и специфического IgE (которые окажутся повышенными).

ГРБ подтверждается положительным ответом в провокационных тестах с ацетилхолином, карбахолином, гистамином, метахолином или с физической нагрузкой (применяются в сложных диагностических или экспертных ситуациях при указании больного на клинические симптомы, характерные для БА, но при отсутствии нарушений функции внешнего дыхания).

В течение длительного времени было принято считать, что БОС с наличием обратимой БО – это ведущий клинический синдром при БА. Углубление представлений о БА меняет и подходы к ее диагностике. Именно наличие обратимой БО, исчезающей спонтанно или в результате применения бронхолитика короткого действия, нередко служило основанием для установления диагноза БА.

В настоящее время в проекте GINA (2014) было отмечено, что БА – гетерогенное заболевание, которое характеризуется воспалением дыхательных путей и определяется анамнезом респираторных симптомов, которые варьируют со временем и по интенсивности, а также вариабельным ограничением воздушного потока в дыхательных путях при выдохе [37]. У пациентов отмечаются вариабельные респираторные симптомы.

В указанном проекте GINA не делается акцент на гиперреактивность и обратимость; отмечено, что данные феномены не всегда могут быть дифференциально-диагностическим критерием и выявляются при ХОЗЛ, респираторных инфекциях и т. д. Для диагностики важным в этом плане является оценка теста с короткодействующим бронхолитиком после периода «вымывания препаратов». По показаниям может проводиться бронхопровокационный тест. Если последний является отрицательным, то следует пересмотреть диагноз.

По данным ведущих пульмонологов, до 12–30% случаев неконтролируемой БА не являются астмой [44, 45]. В таких случаях чаще всего пациент страдает ХОЗЛ.

В то же время следует помнить, что обратимость БО зависит от выраженности воспаления в бронхах и их

обтурации мокротой. У пациентов с тяжелым течением БА часто наблюдается необратимая БО, связанная с продолжительным воспалением и ассоциированная с ремоделированием дыхательных путей [21, 48].

Трудности адекватной диагностики БА зачастую связаны с недостаточным обследованием и лечением [43, 47].

Так, при анкетировании больных тяжелой персистирующей БА было выявлено, что анамнез курения собирали только в 15% случаев, только у 15% больных была проведена спирометрия с пробой на обратимость БО, что приводило к ошибочному установлению одновременно двух диагнозов: БА и ХОЗЛ у 60% больных, в том числе у молодых пациентов в возрасте до 40 лет. Известно, что это два разных заболевания, которые могут протекать одновременно, но не так часто и не у молодых пациентов. Кроме того, во время лечения этих заболеваний преследуют разные цели, которые трудно достичь без уточнения диагноза и без устранения основных этиологических факторов.

Несмотря на то что некоторые больные жаловались на чрезмерную дневную сонливость, утомляемость, ночной храп, беспокойный сон с частыми пробуждениями, головную боль, имели повышенное артериальное давление и чрезмерную массу тела, им не проводили диагностику возможного синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, хотя именно этот синдром предопределяет дополнительные трудности в достижении контроля БА. Современные возможности лечения дыхательных расстройств во время сна, а именно CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure; постоянное положительное давление в воздухоносных путях), демонстрируют значительный успех в случае использования ее у пациентов с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями.

Стероидофобия и боязнь ингалятора, не только у больного, но и у врача, ограничивали рациональную терапию: комбинированная базисная терапия ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) в сочетании с β_2-агонистами пролонгированного действия назначалась только 64% больным с тяжелой БА. При этом всего 40% из них получали эту комбинацию в одном ингаляторе, а 24% – в виде небулизированного ИГКС и пролонгированного β_2-агониста в порошковом ингаляторе. Трети (36%) больных базисную комбинированную ингаляционную терапию не рекомендовали, хотя ее нужно назначать каждому больному с персистирующей БА [45].

Неприемлемой находкой является тот факт, что 17% больным применяли системные кортикостероиды, а именно преднизолон в монотерапии, а около 20% – постоянную терапию преднизолоном в комбинации с теофиллином без какой-либо ингаляционной базисной терапии.

Полипрагмазия с использованием одного сочетания одновременно в двух ингаляторах, в силу разных причин, как со стороны врача, так и больного, может привести к передозировке β_2-агонистов пролонгированного действия и угрожает развитием побочных эффектов у пациентов, особенно с кардиальной патологией.

На результат ***лечения БА*** и эффективное устранение либо снижение выраженности одного из ее основных предикторов – ГРБ как специфической, так и неспецифической, обусловливающей наличие БОС, существенное влияние оказывает рациональный подбор лекарственных препаратов. При этом следует учитывать частое (до 60–80% случаев) сочетание БА и АР как у взрослых, так и у маленьких пациентов. В таких клинических ситуациях рекомендуется наряду с базисными применять антигистаминные препараты (АГП). Для выбора комплексной терапии назначаемое антигистаминное средство должно, помимо основного действия, потенцировать бронходилатацию, снижать ГРБ. При этом проблемой является выбор наиболее подходящего эффективного и безопасного лекарственного препарата, применяемого как во взрослой, так и в детской практике: в одной семье БА и/или АР нередко болеют один из родителей и ребенок.

АГП с уникальным воздействием на несколько медиаторов аллергической реакции – гистамин и серотонин – является ***фенкарол.*** Анализ уникальных свойств фенкарола, основанный на исследованиях ведущих ученых, позволяет рекомендовать более широко использовать препарат в лечебной практике при БА, а также при сочетании БА с АР.

Фенкарол – производное хинуклидилкарбинола – принадлежит к АГП II поколения. Благодаря антигистаминному и антисеротониновому эффектам препарат способствует бронходилятации, что позволяет использовать его не только в лечении БА и АР, но и в комплексной терапии заболеваний органов дыхания с БОС.

Фенкарол не оказывает снотворного, угнетающего центральную нервную систему, а также аритмогенного действия, а наоборот, проявляет антиаритмический, антиишемический эффекты. Это позволяет использовать его у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. Препарат не обладает выраженным холинергическим действием, он быстро всасывается из пищеварительного тракта, в течение первых 48 ч практически полностью выводится с мочой. У пациентов с сочетанием обострения БА и АР, применявших фенкарол в составе комплексной терапии, по сравнению с теми, кто лечился с дополнением другими АГП, достоверно эффективнее снижался астма-счет, повышался уровень объема форсированного выдоха в первую секунду ($ОФВ_1$), уменьшалась суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) [3]. Такому результату способствовало более значимое ***снижение неспецифической ГРБ*** (при провокации гистамином), отмеченное при дополнительном применении фенкарола у пациентов с БА. Указанное снижение ГРБ наступало раньше, чем при терапии без назначения фенкарола. Базисные препараты для лечения БА способствовали снижению ГРБ только через 3–4 нед применения, в то время как дополнительное применение фенкарола обусловливало этот эффект уже в начале терапии [21].

Снижение специфической ГРБ на фоне применения фенкарола можно оценить в оригинальном исследовании как уменьшение уровня сенсибилизации к инфекционным аллергенам у детей раннего возраста. Этот эффект не наблюдался у детей, которым препарат не назначали. У маленьких пациентов сокращался период клинических проявлений БО, уменьшалась частота инфекционно обусловленных обострений БА. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и сдвигов биохимических показателей крови у детей раннего

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

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

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

®

возраста при применении фенкарола в течение 20 дней подтвердили эффективность и безопасность препарата, что позволило авторам рекомендовать его для комплексного лечения инфекционно-опосредованных эпизодов обструктивного бронхита и обострений БА даже у детей первого года жизни [25]. Взрослые пациенты также отмечали хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов при применении фенкарола [3].

ГЭРБ

При исследовании пациентов с тяжелой БА оказалось, что консультации отоларинголога и гастроэнтеролога для выявления сопутствующей патологии – АР, ГЭРБ – проводились только у 30% больных, хотя такой диагностический поиск необходим у каждого больного с неконтролируемым течением тяжелой БА с целью уточнения фенотипа заболевания и назначения адекватной терапии. Как видно, многоликость БОС, особенно при коморбидности, компетентность врача имеют больше значение для корректности диагноза и результатов терапии.

Кашель, который беспокоит пациента в ночное время суток, может быть симптомом ГЭРБ и нередко требует дифференциальной диагностики с кашлевым вариантом БА.

В то же время ГЭРБ нередко становится причиной рефлюкс-индуцированной астмы. Впервые приступ удушья, связанный с апирацией желудочного содержимого, описал Osler в 1892 г., а термин «рефлюкс-индуцированная астма» был введен в результате исследований данной проблемы Mendelson (1946) и Friedland (1966). Современные исследования показали, что распространенность ГЭРБ в США и странах Европы достигает 20–40%, среди больных БА – до 70–80%. Приступообразный кашель при ГЭРБ является ее экстраэзофагеальным клиническим проявлением и иногда бывает основным клиническим признаком патологии пищевода. Среди других симптомов могут быть отрыжка кислым, изжога, в то же время в 80% случаев наблюдается бессимптомное течение эзофагита.

Механизм развития бронхоспазма при ГЭРБ связан с несколькими факторами: забросом желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева и индуцированием приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. Непосредственный длительный контакт забрасываемого содержимого желудка вследствие микроаспирации способствует повреждению слизистой оболочки дыхательных путей, что ведет к развитию бронхоспазма, увеличению выработки секрета бронхиального дерева. Эффект бронхоконстрикции значительнее выражен у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. При транзиторном контакте микроаспирата из желудка со слизистой оболочкой дыхательных путей стимулируется кашлевой рефлекс с вовлечением специфических фарингеальных рецепторов. Кашель, в свою очередь, приводит к повышению внутригрудного давления, усугубляя патологический рефлюкс и вновь запуская механизм активации вагусных рецепторов. Приступ удушья могут спровоцировать поздний ужин, обильная еда вечером [3].

Основным ***методом диагностики ГЭРБ*** является эзофагогастродуоденоскопия, которая выявляет отек и гиперемию слизистой оболочки пищевода. При этом в ряде случав имеющаяся БА замыкает порочный круг из-за побочного действия лекарственных препаратов: при использовании ИГКС без спейсера до 80% ингалируемой дозы попадает в желудок, стимулируя секрецию и усугубляя патологию пищевода; применяемые больными теофиллины снижают тонус верхнего сфинктера пищевода. Дополнительное применение антисекреторной терапии, прокинетиков, стимуляторов верхнего сфинктера пищевода улучшает состояние больных и повышает вероятность достижения контроля над БА.

ХОЗЛ

БОС является одним из ведущих при ХОЗЛ. Современные исследования показали, что у пациента с ХОЗЛ также может появиться ГРБ на фоне многих факторов – курения табака, воздействия других внешних поллютантов, вирусных и бактериальных инфекций, которые обладают способностью вызывать смещение Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа с функциональными особенностями их ответа [8]. При ХОЗЛ также может наблюдаться обратимость БО, однако в дифференциальной диагностике «поздней» БА с ХОЗЛ следует учитывать не столько сам факт обратимости, сколько ее выраженность [12].

ХОЗЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся необратимым или почти необратимым снижением воздушного потока дыхательных путей. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с развитием воспалительного ответа легких на вредные частицы или газы [1].

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 600 млн больных ХОЗЛ. В настоящее время ХОЗЛ является четвертой причиной смертности в мире. К 2020 г. можно ожидать, что ХОЗЛ как причина смерти будет на третьем месте. Ежегодно регистрируется свыше 3 млн смертельных случаев от этого заболевания. В последние десятилетия происходит неуклонный рост заболеваемости ХОЗЛ, обусловленный загрязнением окружающей среды, распространением табакокурения и старением населения. Эти заболевания являются наиболее частой причиной инвалидизации и летальности среди всех легочных заболеваний [38].

Этиологические факторы ХОЗЛ отличаются от таковых при БА.

Основными факторами риска развития ХОЗЛ являются:

- Внешние факторы риска:
  - продолжительное табакокурение;
  - промышленные и бытовые вредные выбросы (воздушные поллютанты, газы и пары химических соединений, продукты сгорания топлива);
  - инфекционные (тяжелые детские инфекции, респираторные инфекции);
  - низкий социоэкономический статус (вредные привычки, скученность, недоедание и т. д.).
- Внутренние факторы риска:
  - генетически обусловленные (наследственный дефицит α_1-антитрипсина);
  - ГРБ;
  - гипоплазии легких [7].

В патогенезе ХОЗЛ имеют значение следующие механизмы:

- хроническое воспаление бронхов, паренхимы и сосудов легких;
- дисбаланс протеаз и антипротеаз в легких;
- дисбаланс оксидантов и антиоксидантов с увеличением оксидантов;
- клетки воспаления – нейтрофилы и макрофаги;
- медиаторы воспаления – лейкотриен B4 (LTB4), ИЛ-8, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) и др.

Ограничение дыхательного воздушного потока при ХОЗЛ вызвано сочетанием поражения бронхов (обструктивный бронхит) и разрушением паренхимы (эмфизема легких), соотношение которых варьирует, определяя особенности клинических проявлений заболевания. Ремоделирование и сужение бронхов, разрушение альвеолярных перегородок, уменьшение эластической отдачи легких вызывает уменьшение возможности удерживать дыхательные пути открытыми во время выдоха.

К патофизиологическим механизмам ХОЗЛ относятся:

- гиперсекреция слизи;
- дисфункция реснитчатого эпителия;
- ограничение воздушного потока в бронхах;
- чрезмерное вздутие (гиперинфляция) легких;
- нарушение газообмена;
- легочная гипертензия;
- легочное сердце.

Таким образом, БОС также является ведущим в клинической картине ХОЗЛ, однако его клинические проявления при этом заболевании существенно отличаются от таковых при БА.

Согласно современным представлениям, различают уже не 2, а 3 фенотипа ХОЗЛ: эмфизематозный, бронхитический и перекрестный синдром «астма–ХОЗЛ» (ACOS; Asthma-COPD Overlap Syndrom), причем, последний, по данным разных авторов, наблюдается у 15–55% пациентов, что требует индивидуализации подходов к лечению пациентов. Выделение каждого из фенотипов достаточно условное, так как в клинической картине могут наблюдаться и кашель, и одышка, и только по преобладающему синдрому можно определить фенотип, а затем планировать лечение и подбирать методы физической реабилитации.

Кашель является частым и ранним симптомом при ХОЗЛ и предшествует одышке. Сначала он возникает спорадически, а с течением времени беспокоит ежедневно, чаще днем, с выделением мокроты слизистого характера, обычно в небольшом количестве. Затем появляется прогрессирующая одышка экспираторного характера, усиливающаяся постепенно, которая возникает или ухудшается при физической нагрузке. В дальнейшем она начинает беспокоить пациента в состоянии покоя и значительно ограничивает его жизнедеятельность.

В развернутой стадии болезни установление диагноза ХОЗЛ не представляет трудностей (бочкообразная грудная клетка, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, перкуторно – коробочный звук, при аускультации – ослабленное везикулярное дыхание, удлиненный выдох, сухие хрипы, появление признаков застойной сердечной недостаточности), но в начальной фазе заболевания – это довольно трудно. Диагностика базируется на тщательном изучении

и интерпретации факторов риска, основных жалоб, рентгенологических признаков и особенно – на исследовании функции внешнего дыхания.

Методом, который позволяет диагностировать ХОЗЛ на ранней стадии, является спирометрия. Соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70% после применения короткодействующего бронхолитика является характерным для ХОЗЛ и указывает на неполностью обратимую БО. Для уточнения прогрессирования ХОЗЛ проводят мониторинг $ОФВ_1$. Если у здоровых ежегодное снижение $ОФВ_1$ <30 мл, то у больных ХОЗЛ – 30–60 мл и более.

В дифференциальной диагностике ХОЗЛ самое большое значение имеет БА (см. таблицу).

Для БА характерна спонтанная вариабельность клинических симптомов и бронхиальной проходимости, которая выражается в значительной суточной вариабельности $ОФВ_1$ и $ПОС_{выд}$. Выраженная обратимость БО в ответ на β_2-агонисты, а также выраженный эффект продолжительной противовоспалительной терапии ГКС характерны для БА.

Эозинофильный бронхит

При хроническом кашле дифференциальную диагностику легких форм БА и ХОЗЛ нужно проводить с ЭБ, обращая внимание на отсутствие БО при нем. ЭБ не так давно приобрел нозологическую самостоятельность, но его едва ли можно отнести к редчайшим заболеваниям.

ЭБ диагностируется реже, чем встречается [41].

Эпидемиология ЭБ остается неизученной, однако его частота среди некурящих взрослых, которые обратились к врачу в связи с хроническим кашлем, составляет 13%. В то же время 10–30% пациентов с синдромом хронического кашля нуждаются в обследовании по поводу возможного ЭБ. Недостаточная диагностика, в первую очередь, связана с недостаточным использованием цитологического исследования мокроты и гипердиагностикой кашлевого варианта БА.

Впервые неастматический ЭБ как заболевание, являющееся причиной хронического кашля и отличное от БА, описали P.G. Gibson et al. в 1989 г. В данное время ЭБ рассматривается как заболевание, обусловленное эозинофильным воспалением слизистой оболочки бронхов, основным клиническим проявлением которого служит продолжительный, неинтенсивный, преимущественно сухой или малопродуктивный кашель, ассоциированный с эозинофилией мокроты. Эозинофилия периферической крови не является обязательным симптомом.

Дифференциальная диагностика ХОЗЛ и БА

Признаки	ХОЗЛ	БА
Наличие аллергии	Не характерно	Характерно
Кашель	Периодический или постоянный	Приступообразный
Одышка	Постоянная	Приступы экспираторного удушья
Суточные изменения ПСВ	Менее чем 10% от надлежащих величин	Более чем 20% от надлежащих величин
БО	Прогрессирующее снижение функции легких (необратимая)	Характерна обратимость (прирост ПСВ >12%)
Эозинофилия крови и мокроты	Не характерны	Характерны

Для ЭБ характерно отсутствие признаков БО в виде свистящего дыхания, вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) при пикфлоуметрическом мониторинге и отсутствие ГРБ. Поскольку эозинофильная инфильтрация дыхательных путей является облигатным признаком ЭБ, цитологическое исследование мокроты (в том числе индуцированной) служит основным методом идентификации заболевания.

Этиологические факторы ЭБ могут быть разными. У большинства больных они не определяются, что позволяет отнести эти случаи к идиопатической (эндогенной) форме заболевания. Реже причинным фактором выступает респираторная сенсибилизация, которая подтверждается с помощью обычного аллергологического тестирования, включая кожные пробы или определение уровня *in vitro* специфического IgE в плазме. Спектр аллергии у больных ЭБ не отличается от такового при БА, однако частота атопии среди пациентов с ЭБ не превышает популяционного уровня, тогда как при БА она существенным образом повышена.

ЭБ, как и БА, может носить профессиональный характер. Каких-нибудь специфических клинико-функциональных признаков профессиональный ЭБ не имеет и характеризуется теми же симптомами, что и непрофессиональный: кашель, эозинофилия мокроты, но главное – отсутствие вариабельной БО и ГРБ. В качестве единственного доказательства профессионального характера заболевания выступает причинная связь кашля и еозинофилии мокроты с теми сенсибилизаторами, влиянию которых пациент подвергается на рабочем месте. Профессиональный ЭБ в последнее десятилетие был описан у представителей разных специальностей: пекарей (сенсибилизаторами являются АГ амбарных клещей, пшеничной муки, грибковой β-амилазы), работников химической промышленности (латекс, эпоксидная смола, акрилат), сельского хозяйства (споры грибов), литейного производства (изоцианаты). Ключевым фактором патогенеза ЭБ служит хроническое воспаление, при котором руководящую эффективную роль играют эозинофилы, вызывающие тканевое повреждение респираторного тракта.

Интересным является тот факт, что эозинофил, ключевая клетка воспаления, при БА и ЭБ обусловливает разные патофизиологические и клинические эффекты.

При компьютерной томографии высокого разрешения, с помощью которой анализировались толщина стенок бронхов и выраженность феномена воздушных ловушек в легких, не были выявлены отличия между ЭБ и БА. Также отсутствовали различия между этими заболеваниями при сравнении уровней ИЛ-5, лейкотриенов и эозинофильного катионного белка в индуцированной мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, оксида азота в выдыхаемом воздухе, толщины базальной мембраны, содержания

эозинофилов и лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов. Концентрация гистамина и простагландина D2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа была повышенной только в группе больных ЭБ.

После исследования биопсийного материала выяснилось, что локализация тучных клеток в стенке бронхов у больных БА и ЭБ различается: содержание тучных клеток в эпителии и слизистой оболочке при ЭБ значительно больше, чем при БА, а у больных БА было увеличенным количество тучных клеток в гладких мышцах. Между количеством тучных клеток в гладкой мускулатуре бронхов и выраженностью ГРБ при БА существует достоверная корреляция.

Таким образом, в качестве ключевой особенности воспаления, которая обусловливает клинико-функциональные отличия ЭБ от БА, может рассматриваться микролокализация тучных клеток. Преобладание последних в гладких мышцах бронхов при БА сопровождается ГРБ и вариабельной обструкцией с соответствующей клинической картиной, а преобладающее проникновение тучных клеток в респираторный эпителий (но не в мышцы бронхов) содействует формированию необструктивного бронхита и хронического кашля.

Диагностика ЭБ, как правило, не вызывает трудностей, если врач помнит о существовании этой нозологии. Об ЭБ следует думать, когда очевидные причины для хронического кашля отсутствуют или предполагаются, но соответствующее лечение малоэффективно. Чтобы подчеркнуть самостоятельность ЭБ, в литературе его часто называют неастматическим ЭБ.

Нозологическая самостоятельность ЭБ признается не всеми клиницистами, однако его ***диагностические критерии*** четко очерчены:

- содержание эозинофилов в мокроте >3% (при необходимости исследуется индуцированная мокрота) или в бронхоальвеолярном лаваже >1%;
- нормальные показатели спирометрии; отсутствие ГРБ по данным бронхопровокационного теста; отсутствие эозинофильной пневмонии. В отсутствие БО у больных не отмечается эффект от бронхолитических препаратов.

В лечении ЭБ ведущее значение имеет противовоспалительная терапия ИГКС наряду с профилактическими мероприятиями, направленными на устранение причинно-значимых АГ и триггеров (бытовых и профессиональных). На фоне приема ИГКС уменьшается не только выраженность симптомов, но и число эозинофилов в мокроте.

Однако рецидивирующее течение ЭБ может рассматриваться как фактор риска формирования БОС-патологии, включая БА. Такой вывод был сделан по данным проспективного 48-месячного исследования с включением 36 пациентов с ЭБ, диагностированным по строгим, приведенным выше критериям. У 21% больных, несмотря на продолжительный курс лечения ИГКС, повторялись эпизоды кашля и эозинофилия мокроты и отмечалась выраженная тенденция к снижению $ОФВ_1$. У 3 больных в течение года $ОФВ_1$ снизился более чем на 20% от исходного уровня, а у одного пациента развилась БА с характерной симптоматикой и ГРБ.

В другом исследовании на протяжении от года до 7 лет у 9% больных ЭБ появились типичные симптомы БА и ГРБ, еще у 15% – сформировалась стабильная БО, соответствовавшая критериям ХОЗЛ. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило идентифицировать в качестве предикторов формирования стойкой БО у больных ЭБ следующие факторы: курение, женский пол и высокий уровень эозинофилии мокроты.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что при продолжительном течении ЭБ способен к трансформации в бронхообструктивное заболевание – БА или ХОЗЛ. P.E. Brghtling (2005) высказал интересную гипотезу о том, что ЭБ может рассматриваться как предшественник ХОЗЛ с эозинофильным фенотипом.

Туберкулез легких

БОС может встречаться в клинике ТБ легких, о чем не стоит забывать с учетом распространенности заболевания и что следует учитывать в лечении.

При этом выделяют ***три варианта БО у пациентов с ТБ легких:***

- параспецифический, который выявляется при наличии ХОЗЛ, верифицированного ранее;
- метаспецифический (метатуберкулезный), который выявляется при длительном течении активного ТБ;
- постспецифический (посттуберкулезный) на фоне остаточных изменений перенесенного ТБ легких.

Патогенетическими факторами БО при ТБ легких служат:

- посттуберкулезный пневмофиброз с деформацией бронхов и нарушениями слизистой оболочки и местного иммунитета;
- повышение туберкулиновой чувствительности, в развитии которой важную роль играет гистамин и ГРБ как следствие параспецифической реакции бронхов под влиянием туберкулезной интоксикации;
- локальный эндобронхит.

Отмечено, что при наличии БОС у больных ТБ легких более часто отмечаются осложнения – деструкции, бактериовыделение. Заболевание в 3 раза чаще имеет волнообразный характер, в 2 раза чаще развиваются нежелательные побочные эффекты от химиопрепаратов, длительность микобактериальной терапии увеличивается на 1,5–2 мес и более, ухудшается региональный газообмен, нарастает легочная недостаточность и раньше развивается хроническое легочное сердце [33]. Лечение ТБ легких следует проводить с учетом необходимости коррекции БОС.

Памятуя о роли гистамина в повышении туберкулиновой чувствительности и ГРБ, можно рассмотреть возможность включения фенкарола в комплексную терапию БОС при ТБ легких.

Синдром Чарджа–Стросс

БОС, сходным по клиническим проявлениям с БА, может выступать синдром Чарджа–Стросс (СЧС), хотя корректнее сказать, что на определенном этапе БА входит в его клинические проявления [2, 23].

По номенклатуре международной согласительной конференции Chapel Hill Consensus (1999), ***СЧС*** – это аллергический эозинофильный гранулематозный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, который сочетается с воспалением дыхательных путей, БА и эозинофилией.

В патогенезе СЧС важное значение имеют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – популяция антител с разными ферментами цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов, в первую очередь – с протеинкиназой-3, миелопероксидазой, реже – с лактоферрином, катепсином G и др. Обнаруживаются и антитела к эндотелию, фосфолипидам. Диагностика основывается на совокупности клинических, биологических и гистологических признаков [42].

Общепризнанными являются критерии СЧС Американской ревматологической коллегии (ACR):

- БА;
- эозинофилия более 10%;
- моно- или полинейропатия;
- легочные инфильтраты (мигрирующие или транзиторные);
- параназальная синусовая патология (в анамнезе острый или хронический параназальный синусит, болезненность или затемнение на рентгенограмме параназальных синусов);
- экстраваскулярная эозинофилия (биопсия, включая артерии, артериолы или венулы), которая указывает на накопление эозинофилов во внесосудистых участках.

Для диагностики необходимо наличие 4 критериев (чувствительность – 88%, специфичность – 99,2%).

Данные лабораторных исследований: в анализе крови – умеренная анемия, лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение уровней белков гаптоглобина, серомукоида, γ-глобулина, циркулирующих иммунных комплексов, IgE, появление ревматоидного фактора, ANCA. ***При биопсии кожно-мышечного лоскута*** – экстравазальная эозинофилия.

В клиническом течении СЧС выделяют 3 периода:

- первый – до 10 лет, продромальный – АР, поллиноз, БА;
- второй – с развитием периферической и тканевой эозинофилии;
- третий – развернутая клиническая картина системного васкулита с дермальным или гиподермальным ангиитом, полиневритом, лихорадкой, миалгиями [30].

Отмечены случаи СЧС как редкого осложнения у стероидзависимых больных БА, которые получали лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов с уменьшением дозы системных ГКС.

Гипервентиляционный синдром

У пациентов молодого возраста проявления БОС при БА нередко приходится дифференцировать с ГВС.

ГВС рассматривают как болезнь дезадаптации. Одни и те же факторы могут вызвать у людей разные ответные реакции – мобилизующие (эустресс) и дезорганизующие (дистресс). При последнем варианте ответа развивается ГВС, характеризующийся нарушением глубины и частоты дыхания, то есть тахипное при поверхностном дыхании. Ухудшение состояния психической адаптации приводит к заметным физиологическим нарушениям с клинически очерченными расстройствами здоровья [25].

Достаточно часто проявления этого синдрома бывают ситуационными, служат методами привлечения внимания к пациенту или средством разрешения трудной жизненной ситуации. Во время приступа гипервентиляции нередко могут наблюдаться дистанционные хрипы, формирующиеся за счет сужения голосовой щели. При дифференциальной диагностике с БА следует учитывать отсутствие у пациента характерных свистящих хрипов в местах их формирования в момент истинного бронхоспазма – при аускультации мелких бронхов, нормализацию акта дыхания при отвлечении внимания больного от эпизода одышки неожиданным вопросом. При осмотре ЛОР-врача методом ларингоскопии в момент форсированного дыхания может быть обнаружено сужение голосовой щели. Проводимая проба с глубоким управляемым дыханием (6 вдохов за 1 мин) может помочь охарактеризовать повышенную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В лечении рекомендуются препараты с эффектом плацебо или психотерапевтические методы лечения. По показаниям могут назначаться и лекарственные препараты – транквилизаторы и антидепрессанты, ноотропы, адаптогены, в том числе растительного происхождения, а также методы кинезотерапии (лечебная физкультура, оздоровительная дыхательная гимнастика). Дыхательные упражнения очень важны, так как способствуют сбросу нервно-психического напряжения, восстановлению психоэмоционального равновесия и устранению проявлений болезни.

Как видно, клинические проявления БОС и разнообразие его «масок» при различных заболеваниях и состояниях, постоянно углубляющиеся представления о болезнях, которые приобретают самостоятельную клиническую и нозологическую очерченность, требуют от современного врача хороших базисных знаний, четких дифференциально-диагностических алгоритмов и широкого кругозора для их применения и эффективного лечения пациентов.

Список литературы находится в редакции

Д.м.н., профессор
Б.М. Пухлик

Б.М. Пухлик, *д.м.н., профессор,*
зав. кафедрой фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
президент Ассоциации аллергологов Украины

Специфическая диагностика и лечение аллергических заболеваний в 2014 г.

Специфическая диагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) были и остаются стержнем, основным отличительным признаком аллергологии как специальности во всем мире [3, 7]. Безусловно, профессионалы-аллергологи должны знать и уметь использовать общетерапевтические диагностические приемы (общеклинические, функциональные методы), хорошо ориентироваться в иммунологии, дерматологии, оториноларингологии, рентгенологии, уметь рационально использовать арсенал современных фармакологических средств для лечения аллергических заболеваний (АЗ). Однако применение аллергологической диагностики (прежде всего кожных проб с аллергенами) и АСИТ является исключительной прерогативой аллергологов, и именно это кардинально отличает их от представителей иных медицинских специальностей [2, 6]. Именно с этим связано негативное отношение ортодоксальных аллергологов к стремлению пульмонологов, иммунологов «обустроить» аллергологию в Украине, провести нежизнеспособные нормативные документы и т. п.

2014 г. стал одним из наиболее тяжелых и разрушительных для Украины, ее здравоохранения. Тем не менее, это никак не отразилось на эпидемии АЗ в стране и необходимости анализировать проделанную работу. Если раньше, составляя подобные аналитические обзоры, автор имел возможность использовать отчетные сведения из регионов Украины, то в этом году в основу анализа положены исключительно данные, любезно предоставленные Винницким ООО «Иммунолог», основным производителем препаратов аллергенов в Украине. Разумеется, используя эту информацию, автор лишь косвенно может представлять себе ситуацию со специфической диагностикой и АСИТ в стране и ее регионах.

В то же время приводимые данные являются достаточно объективными, подобные аналитические публикации неоднократно приводились и положительно воспринимались аллергологами Украины. Безусловно, какие-то препараты аллергенов могли быть использованы не в данном году, диагностика и лечение могли проводиться препаратами чешской фирмы «Севафарма», что не могло быть нами учтено. Однако, поскольку подобная методология применяется нами уже в течение многих лет, автор считает, что эти и другие погрешности «сглаживаются», а сам анализ достаточно объективно отражает основные параметры деятельности аллергологической службы.

Возможны возражения и такого плана: ряд аллергологов использует исключительно лабораторные методы выявления сенсибилизации к экзоаллергенам, в некоторых научных учреждениях, крупных больницах появилась аппаратура фирмы Phadia, способная исследовать некоторые молекулярные аспекты сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам и пр. Относительно молекулярной аллергологии существует международный консенсус (опубликован на сайте Ассоциации аллергологов Украины – aalu.org.ua), который отводит этому методу важное, но иное, не первоочередное место в диагностике АЗ.

Кроме того, общеизвестно, что методы *in vitro* пока уступают в диагностической ценности кожному приктесту (по сути, он также является молекулярным методом), и, что очень важно, такие результаты не являются

Таблица 1. Приобретение флаконов раствора гистамина и ланцетов для прик-теста (по 200 шт.)

Продукт	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	% превышения по сравнению с предыдущим годом
Флаконы раствора гистамина	1 111	673	2 267	996	1 633	39,11
Упаковки ланцетов	2 056	2 127	2 768	2 333	2 576	9,43

основанием для проведения АСИТ, не позволяют определить ее схему, начальные концентрации аллергена и пр., поскольку АСИТ можно проводить только тем аллергеном, которым проводилась диагностика [8].

Специфическая диагностика аллергенами

Она оценивалась нами косвенно, через призму таких данных, как приобретение раствора гистамина и ланцетов для прик-теста. В этот раз мы не включили сюда сведения о наборах микст-аллергенов на ланцетах для скрининга и наборах для диагностики лекарственной аллергии. Наборы для скрининга, рассчитанные прежде всего на семейных врачей и не имеющие прямых аналогов в мире, ООО «Иммунолог» было вынуждено снять с производства из-за убыточности. Спрос на наборы для диагностики лекарственной аллергии также в последние годы минимален. На наш взгляд, это большая ошибка украинского здравоохранения, что, однако, не является темой настоящей статьи. Сравнение проводилось с аналогичными данными предшествующих 4 лет (табл. 1).

По нашим подсчетам, если использовать экономичные капельницы для флаконов, реализуемые ООО «Иммунолог», с помощью 1 флакона можно поставить позитивные тест-контроли 80 пациентам. С другой стороны, среднее количество кожных тестов и, соответственно, расходуемых компакт-ланцетов на 1 пациента составляет 10. То есть с использованием 1 упаковки ланцетов можно обследовать 20 пациентов. Используя эти данные, можно ориентировочно представить себе число лиц, прошедших кожную аллергодиагностику у аллергологов Украины за последние 5 лет (табл. 2).

Как видно из табл. 1, 2014 г. для аллергологической службы Украины был одним из лучших за последние 5 лет по косвенным показателям диагностики АЗ. И это при том, что практически утрачены связи с Крымом (свыше 2 млн человек), а Донбасс (Донецкая и Луганская области), насчитывавший свыше 4 млн жителей, по понятным причинам полноценно не мог работать. Следует, однако, признать, что в Крыму в последние 10 лет (после ухода на заслуженный отдых главного аллерголога республики Л.П. Пономаренко) аллергологическая служба деградировала, поэтому особо на показатели деятельности аллергослужбы Украины не влияла. В Донбассе (особенно в Донецкой области), что можно объяснить исключительно высоким профессионализмом и подвижничеством местных аллергологов, работа по выявлению больных с аллергией (и, как мы увидим ниже, по АСИТ) не прекращалась, хотя специалисты испытывали колоссальные моральные и материальные трудности.

Таблица 2. Сведения о кожной аллергодиагностике в Украине за последние 5 лет

Годы	Количество пациентов, которым проведена кожная аллергодиагностика	
	Всего	В том числе методом прик-теста
2010	88 880	41 120 (46,26%)
2011	53 840	42 540 (79,01%)
2012	181 360	55 360 (30,52%)
2013	79 680	46 660 (58,56%)
2014	130 640	51 520 (39,43%)

Лучшими регионами по диагностике АЗ, при расчете подобным способом, стали аллергологи г. Киев (более чем удвоившие этот показатель по сравнению с 2013 г.), Черкасской, Запорожской и Полтавской областей. В сумме аллергологи Киева и Черкасской области обследовали методом кожной аллергодиагностики больше пациентов, чем аллергологи других регионов Украины (68,71%). При этом также нельзя забывать, что именно в Киеве имеет место наибольшая активность чешской фирмы «Севафарма», то есть к вышеприведенному количеству следует прибавить и определенное число больных, обследованных и леченных их препаратами.

Удивляет Днепропетровская область, для которой этот показатель стал худшим за последние 5 лет и составил всего 7,6% по сравнению с лучшим для всей Украины 2012 г. (его можно считать «золотым» для службы). Остальные регионы не показали чего-то необыкновенного. Если не считать, что Ивано-Франковская, Тернопольская, Волынская, Черновицкая области закупили всего 1–3 флакона гистамина, то есть обследовали максимум 80–240 пациентов за год (в 2014 г. был 251 рабочий день).

Что касается приобретения упаковок ланцетов, то лидерами и здесь являются аллергологи Киева, Черкасс, а также Запорожья и Харькова. Мы, конечно, понимаем, что для части аллергологов Украины не указ ни WAO, ни EAACI, ни кто-либо из украинских специалистов, давно убедивших всех в том, что лучшим методом кожной аллергодиагностики является прик-тест. Поэтому эти «аллергологи» либо продолжают использовать для начальной аллергодиагностики скарификационный или даже внутрикожный тест, либо лабораторные методы, либо, не исключено, вообще не занимаются диагностической работой. Так, аллергологи Кировограда приобрели за год 2 упаковки ланцетов, Ивано-Франковска – 4, Чернигова – 12 упаковок. То есть в этих областях за год было обследовано всего 40, 80 и 240 пациентов соответственно! Менее одного пациента в день?

АСИТ

Для примерной оценки этого параметра мы использовали данные о приобретении разводящей жидкости и упаковок драже (табл. 3).

Для ориентировочного подсчета пациентов, получавших АСИТ этими методами, мы определяли число, кратное 5 флаконам разводящей жидкости (этого количества обычно достаточно для проведения

Таблица 3. Приобретение препаратов аллергенов для АСИТ

Продукт	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	% превышения по сравнению с предыдущим годом
Количество флаконов разводящей жидкости для алллергенов	57 589	59 753	65 897	58 546	59 600	1,76
Начальные упаковки драже	2 959	2 450	3 054	3 108	3 322	
Количество поддерживающих упаковок	4 083	2 922	3 565	3 911	4 640	

Таблица 4. Расчетное количество пациентов, получавших парентеральную и пероральную АСИТ

Количество пациентов, получавших АСИТ	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	% превышения по сравнению с предыдущим годом
Парентерально	11 518	11 950	13 179	11 709	11 920	1,76
Перорально	5 001	3 911	4 837	5 064	5 642	11,14
Парентерально и перорально одновременно	16 519	15 861	18 016	16 773	17 562	4,49

инициального курса парентеральной АСИТ), а число начальных упаковок драже мы отождествляли с 1 пациентом, как и ½ от числа поддерживающих упаковок также отождествляли с 1 пациентом (табл. 4).

Как видно из табл. 4, 2014 г. стал и по показателю охвата методом АСИТ одним из наиболее успешных за последние 5 лет. Отрадно, что более стремительно выросло применение пероральной (подъязычной) АСИТ как более эффективного и безопасного метода.

Если проанализировать по регионам, то лидерами по парентеральной АСИТ являются г. Киев, Днепропетровская, Львовская и Донецкая (!) области. Худшими в этом отношении являются Ивано-Франковская (ни один пациент не прошел лечение), Ровенская (6 пациентов), Закарпатская (14 пациентов) области.

Лидерами по использованию драже в 2014 г. были аллергологи Киева, Днепропетровской, Запорожской и Херсонской областей. «Аутсайдерами», соответственно, – Черновицкая, Черниговская (ни один пациент не начал получать драже), Тернопольская (9 пациентов, в том числе 7 продолжают лечение), Ровенская (9 пациентов, в том числе 7 продолжают лечение), Ивано-Франковская (7 и 7 пациентов, соответственно) области.

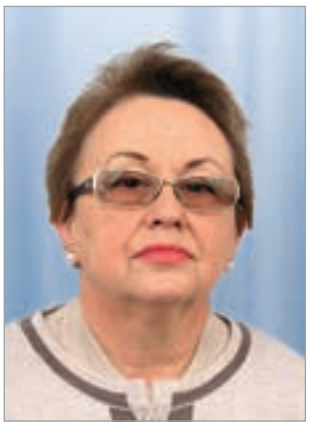
Безусловно, не все так однозначно. Справедливым будет оценить цифры диагностической работы и проводимой АСИТ в расчете на 1 аллерголога, работавшего в Украине и каждом из регионов. В настоящее время автору, не имеющему информации о количестве аллергологов, работавших в регионах в 2014 г., такое сделать сложно, однако, надеюсь, в последующих публикациях это будет сделано. Гораздо важнее другое: в «депрессивных» в отношении АСИТ регионах у детей и взрослых практически нет шансов на ремиссию АЗ. Какой смысл в существовании здесь аллергологов, ибо проводить фармакотерапию АЗ вполне в состоянии и семейные врачи?

Анализируя данные 2014 г., автор обоснованно предполагал, что кризисная ситуация в стране (уменьшение населения, курируемого системой Минздрава Украины, военные действия, миграция сотен тысяч людей, значительная инфляция, уменьшение бюджета лечебных учреждений и многое другое) должна резко снизить эффективность работы аллергологической службы Украины, особенно такой важный и ресурсоемкий ее аспект, как специфическая диагностика и лечение, тем более что во многом они обеспечиваются за счет финансирования самими больными. Тем не менее, к счастью, эти опасения оказались неоправданными. И в этом сложно усмотреть какое-то влияние администрации наших медицинских учреждений. Почти наверняка те аллергологи, которых можно с полным правом назвать профессионалами, и в нынешних очень нелегких условиях упорно продолжают делать свое великое дело – помогать людям. А те, кто не умел или не хотел работать и раньше, также продолжают это, увы, бесславное дело. Поэтому автор, весьма осторожно относящийся к бесконечным реформам, проводящимся в отечественном здравоохранении, тем не менее, согласен с позицией нового руководства Минздрава, что нужно что-то менять, исходя из наличия огромного малоэффективного потенциала в нашей сфере. «Не выплеснуть бы с водой ребенка» – вот это пугает, ибо в сфере аллергологии есть очень много такого, чем Украина может гордиться.

Литература

1. Вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання //Астма та алергія. – 2006. – № 1–2. – С. 145–172.
2. Заболотний Д.І., Пухлик Б.М., Заболотна Д.Д. Специфічна імунотерапія алергенами – оптимальний метод лікування при атопічних алергічних захворюваннях // Мистецтво лікування. – 2005. – № 7 (23). – С. 92–95.
3. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Под ред. Горячкиной Л.А. и Кашкиной К.В. – М: Миклош, 2009. – 432 с.
4. Корицька І.В. Алергійні захворювання та специфічна імунотерапія // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – Спецвип. № 2. – С. 67–69.
5. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. Дис. ... д-ра мед наук. – М., 2007. – 195 с.
6. Пухлик Б.М. Конспект аллерголога. – Вінниця: ИТИ, 2008. – 95 с.
7. Canonica W.G. Sub-lingual Immunotherapy. World Allergy Organisation Position Paper // WAO Journal. – 2009. – P. 233–281.
8. Focke M, Marth K, Valenta R (2009). Molecular composition and biological activity of commercial birchpollen allergen extracts. Eur J Clin Invest 39 (5): 429–436.

А.З. Бандрівська,
головний позаштатний алерголог
Департамент охорони здоров'я
Львівської обласної державної адміністрації,
С.О. Зубченко, *к.м.н.*
кафедра клінічної імунології та алергології
Львівський національний
медичний університет ім. Данила Галицького



А.З. Бандрівська

К.м.н.,
С.О. Зубченко

Особливості поширення інсектної алергії у Львівській області

Інсектна алергія (ІА) – це алергічні реакції (АР), що виникають у випадку контакту з комахами чи їхніми метаболітами під час ужалення, укусу, а також вдихання або потрапляння до шлунково-кишкового тракту частинок тіла комах тощо. Поширеність ІА, за даними низки досліджень, сягає 0,1–0,4% [4, 5]. Однак вважається, що на Україні має місце гіподіагностика ІА [3]. У першу чергу це пов'язано з тим, що до лікарів самостійно звертаються, головним чином, пацієнти з вираженими проявами захворювання і часто зволікаються дані про те, що небезпечними можуть бути не лише укуси комах, але й інгаляційне надходження частинок їх тіл або продуктів життєдіяльності, прямий контакт зі шкірою тощо.

Сьогодні нараховується більше 1 млн видів комах [4, 6]. Інсектна фауна зустрічається практично всюди, у тому числі в помешканні людини, поширюється на значні відстані не лише шляхом активного перельоту, але й завдяки пасивному переносу за допомогою вітру, фіксації до шкіри тварин чи одягу людини тощо. Накопичення комах визначається факторами довкілля: температурою, вологістю, величиною атмосферного тиску, силою вітру тощо. В ентомологічних зонах ймовірність ужалення, укусів і контактів з комахами та продуктами їхньої життєдіяльності досить висока, що й зумовлює підвищений ступінь ризику сенсибілізації до відповідних алергенів і часто слугує причиною формування ІА.

Найнебезпечнішими на теренах України щодо розвитку тяжких АР є перетинчастокрилі комахи, серед яких бджоли, оси, шершні та ін.

За даними літератури, алергія на отруту перетинчастокрилих комах у різних регіонах країни сягає від 0,1 до 0,4% випадків, для порівняння, в деяких країнах світу – до 4,0% [11, 12]. У першу чергу ця проблема стосується осіб, які професійно займаються бджолярством. Слід відзначити й те, що за гостротою розвитку, тяжкістю стану, високою ймовірністю летальності АР на укуси перетинчастокрилих комах належать до найбільш гострих та драматичних проявів алергії [8, 9]. Є дані, що від укусів указаного виду комах (АР) гине більше людей, ніж від укусів скорпіонів і павуків (переважно токсичні реакції). Для прикладу, у Великобританії від укусів бджіл щорічно гине до 5 людей, у США – понад 100 людей [6, 7].

Значно частіше пересічна людина контактує з нежалячими комахами та продуктами їхньої життєдіяльності, які, в першу чергу, можуть входити до складу домашнього пилу. У сучасній номенклатурі алергенів (IUIS) видове співвідношення «жалячих» і «нежалячих» становить 1 до 12, причому, в останні роки офіційна номенклатура алергенів суттєво доповнюється

характеристикою алергенів саме «нежалячих» комах [2]. На актуальність проблеми ІА на «нежалячих» комах вказує і те, що кількість випадків проявів гіперчутливості на вказані види з кожним роком зростає. Найпоширенішими в Україні є комарі, мухи, таргани, метелики, коники, цвіркуни, блохи та ін. За нашими спостереженнями, гіперчутливість до тарганів зустрічається рідко, на відміну від даних про поширеність ІА на цей вид комах, описаних у зарубіжній науковій літературі [1].

Отрута комах містить велику кількість біологічно активних речовин, які мають виражену дію: низькомолекулярні сполуки (біогенні аміни, амінокислоти, фосфоліпіди), основні пептиди (меліттин, апамін тощо) і високомолекулярні білки-ферменти (гіалуронідаза). Біогенні аміни спричинюють розширення і підвищення проникності судин, біль. Пептиди і фосфоліпіди призводять до токсичних ефектів. Ферменти і високомолекулярні пептиди можуть бути причиною розвитку справжніх АР [13]. Відповідно, отрута комах зумовлює як місцеві, так і системні реакції, які можуть бути токсичними, неалергічними та справжніми алергічними.

У переважної більшості випадків у основі розвитку ІА лежить реагіновий тип біологічного ушкодження тканин через сенсибілізацію до отрути комах, в основному з утворенням специфічних IgE-антитіл, рідше – з утворенням специфічних IgG-антитіл. Системні АР з різним ступенем ушкоджень виявляють у 0,8–5% населення. Неалергічні реакції найчастіше провокуються гістаміноліберуючою дією низки складників отрути комах. За літературними даними, такі реакції часто зустрічаються у пацієнтів з мастоцитозом [10].

Таким чином, імовірність виникнення тяжких форм АР на ужалення, укус чи контакти з комахами потребує проведення низки профілактично-просвітніх заходів серед населення, в першу чергу серед осіб, які професійно займаються бджолярством, удосконалення кваліфікації лікарів щодо причин та механізмів формування цієї патології та правил надання невідкладної медичної допомоги, покращання діагностичних методів, запровадження системи обліку і моніторингу відповідних пацієнтів.

Метою нашої роботи було визначити поширеність ІА у Львівській області й проаналізувати її особливості за останній 2014 р.

Матеріали та методи дослідження

З метою діагностики ІА були використані: детальний збір алергологічного анамнезу, дані клінічного обстеження, загальні клінічні лабораторні аналізи, дослідження рівня загального сироваткового і специфічних IgE, шкірні прик-тести з інсектними алергенами отрути бджоли медоносної і тіла бджоли виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця).

Результати дослідження та їх обговорення

У Львівській області кількість хворих на ІА за останні 5 років становила 2 272 особи. Зокрема, у 2010 р. зареєстровано 323 особи з проявами ІА; 2011 р. – 406; 2012 р. – 565; 2013 р. – 524; 2014 р. – 454 особи. Тенденція до росту, очевидно, пояснюється збільшенням загальної алергізації населення, покращенням діагностичних можливостей, більшою інформованістю населення щодо наслідків і ускладнень ІА, відповідно – збільшенням частоти звернень до алерголога. Водночас, зменшення кількості звернень за останній 2014 р., мабуть, пояснюється міграційними особливостями серед населення країни, пов'язаними з несприятливою ситуацією на сході. Щодо летальних випадків, то за останні 5 років їх кількість становила 3 випадки (2011 р. – 2 і у 2012 р. – 1 випадок).

Необхідно відзначити, що якщо раніше більшість хворих на ІА (від 72,1 до 68,3%) проживали у сільській місцевості, то в останні 3 роки спостерігається тенденція до збільшення поширеності ІА серед мешканців міста, зокрема районних центрів (від 52,3 до 54,8%). Вочевидь, це пояснюється збільшенням загальної алергізації міського населення через несприятливе довкілля, урбанізоване харчування, неконтрольоване приймання медикаментозних засобів, високий рівень психоемоційних стресів тощо.

Відзначимо й те, що за умов досить розвинутого професійного бджолярства у Львівській області частка випадків проявів ІА серед бджолярів зменшилась і становила від 8,2% у 2010 р. до 6,9% у 2014 р. Дані результати є меншими, ніж у інших областях України, зокрема Вінницькій, де поширеність ІА серед бджолярів становила 12,5% [3]. Очевидно, це пояснюється більш ретельним дотриманням місцевими бджолярами правил безпеки при роботі на пасіках. Натомість, частка пацієнтів, які постраждали від ужалення бджолами і проживали неподалік від пасік, становила в 2014 р. 36,2%.

Вік пацієнтів з проявами ІА був різним, але більшу частину – 69,3% — становили молоді особи віком 25–40 років, що підтверджує відповідні літературні дані про поширеність ІА серед молоді. За вказаний період статевий розподіл пацієнтів був майже рівномірним, наприклад, у 2014 р. частка чоловіків становила 49,3%, жінок – 49,7%.

Оскільки метою нашої роботи було визначення особливостей ІА за останній, 2014 р., ми акцентували увагу саме на цій групі пацієнтів. Ранні реакції ІА були констатовані у 415 (91,4%) хворих. У більшості пацієнтів – 343 (75,5%) – спостерігали місцеві прояви у вигляді почервоніння, набряку і болю у місці ураження, які утримувались тривалий період часу, від 1 до 2–3 діб. У решти 24,5% пацієнтів відзначали системні реакції, а саме головний біль – 21,3%, генералізований свербіж – 19,1%, підвищення температури тіла – 16,4%, кропив'янку – 16,2%, болі у м'язах – 11,5%, ангіоневротичний набряк – 9,3%, диспепсичні прояви – 4,7%. За ступенем тяжкості розподіл системних АР у хворих на ІА був наступним: легкі форми (I ступінь тяжкості) спостерігали у 38 (34,2%) хворих, II ступінь тяжкості – 49 (44,1%), III ступінь тяжкості – 13 (21,7%) осіб. Пацієнтів з системними реакціями IV ступеня тяжкості у 2014 р. не було, на відміну від минулих років, де їх частка становила від 14,2 до 9,7%.

Результати аналізу анамнестичних даних показали, що лише в 9,6% пацієнтів наявна алергопатологія в родині, що вказує на атопічний статус цих пацієнтів. Однак серед усіх пацієнтів у 11,7% осіб були алергічні прояви до моменту укусу/ужалення у вигляді АР більшою мірою на продукти харчування (32,7%) і медикаменти (21,4%),

а також у 4,5% – прояви пилкової алергії і лише в 0,7% – верифікована бронхіальна астма. Відзначимо й те, що 36,7% пацієнтів з місцевими проявами відмітили наростання тяжкості АР з кожним наступним ужаленням за умов їх відсутності на перше ужалення.

Підвищений рівень загального сироваткового IgE виявлено у 40,8% пацієнтів з місцевими проявами і в 63,4% пацієнтів з системними проявами. Позитивні шкірні прик-тести з інсектними алергенами спостерігали в 72,9% хворих на тлі місцевих АР та в 85,8% осіб на тлі системних АР. У 2 пацієнтів з клінічними проявами ІА на тлі негативних шкірних тестів до алергенів бджоли виявлені специфічні антитіла до отрути оси, в 1 – до отрути джмеля. У 26 (5,7%) пацієнтів на тлі позитивних шкірних тестів до інсектних алергенів виявлені специфічні антитіла до кліщів домашнього пилу, в 31 (6,8%) особи – специфічні антитіла до пилкових алергенів; в 16 (3,5%) осіб – полісенсибілізація пилковими і епідермальними алергенами.

Алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) алергенами отрути і тіла бджоли медоносної парентеральним методом проводили лише 12,5% хворим в умовах стаціонару з використанням прискореної схеми з переходом на тривале застосування підтримувальної дози. Більшою мірою це були пацієнти з системними проявами III ступеня тяжкості у вигляді ангіоневротичного набряку та кропив'янки. Пацієнтам із сенсибілізацією до отрути оси та джмеля АСІТ не проводилась через відсутність відповідних алергенів вітчизняного виробництва. Усім хворим були надані лікувально-профілактичні рекомендації. Відзначимо, що в попередні роки АСІТ проводилась від 8,6% до 19,5% осіб, і станом на 2014 р. системних проявів ІА у даних пацієнтів не зафіксовано, що вказує на високу ефективність даного методу терапії.

Висновки

1. За останні 5 років спостерігається тенденція до росту поширеності ІА серед населення Львівської області, особливо серед мешканців міста.
2. Частка пацієнтів з місцевими проявами ІА у 2014 р. становила 75,5%. Системні прояви більшою мірою відзначені у пацієнтів з харчовою і медикаментозною алергією в анамнезі.
3. Підвищений рівень загального сироваткового IgE виявлено у 40,8% пацієнтів з місцевими проявами і в 63,4% пацієнтів з системними проявами.
4. У двох пацієнтів з клінічними проявами ІА на тлі негативних шкірних тестів до алергенів бджоли виявлені специфічні антитіла до отрути оси, в одного – до отрути джмеля.
5. В 5,7% пацієнтів на тлі позитивних шкірних тестів до інсектних алергенів виявлені специфічні антитіла до кліщів домашнього пилу, в 6,8% осіб – специфічні антитіла до пилкових алергенів, у 3,5% – полісенсибілізація пилковими і епідермальними алергенами.
6. 12,5% пацієнтів була проведена АСІТ, яка за результатами аналізу попередніх років є ефективною.
7. Збільшення поширеності ІА серед населення диктує необхідність удосконалення кваліфікованої роботи з населенням у просвітницько-профілактичному напрямку, а також запровадження альтернативних методів діагностики і розширення методів АСІТ.

Список літератури – у редакції

Шановні колеги!

ВГО «Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України»,
Національна академія медичних наук України,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» запрошують вас взяти участь
у **науково-практичній конференції на тему «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах, міжнародні підходи та національний досвід»,**
яка відбудеться **26 березня 2015 р. у м. Київ.**

Місце проведення: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», вул. Амосова, 10, Київ, 03083, Україна.

Реєстрація учасників: 26 березня 2015 р., 9:00–9:30.

Початок конференції: 9:30.

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

С.В. Зайков,[1, 2] *д.м.н., професор,*
кафедра фтизіатрії і пульмонології,
П.В. Гришило,[2, 3] *к.м.н.,* **А.П. Гришило,**[2, 3] *к.м.н.*
[1]*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,*
[2]*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,*
[3]*Центр алергічних захворювань*

Д.м.н., професор
С.В. Зайков

К.м.н.
П.В. Гришило

К.м.н.
А.П. Гришило

Стандарти діагностики і лікування алергічного риніту

Діагностика та лікування алергічного риніту (АР), який реєструється у 10–40% населення різних країн світу, досі залишаються одними з найактуальніших проблем алергології та ринології. На жаль, це захворювання нерідко діагностується на пізніх стадіях, коли вже переважає тяжкий перебіг хвороби, який супроводжується ураженням інших ЛОР-органів, очей, шкіри, у понад 50% випадків трансформується у бронхіальну астму (БА), істотно знижує якість життя пацієнтів, негативно відображаючись на працездатності, сні, здібності до навчання і відпочинку тощо.

В останні роки відмічено, що клінічна картина АР все більше змінюється з переважанням тяжких і змішаних форм. На тлі посилення тяжкості захворювання сьогодні все частіше відмічаються стійкі до терапії фенотипи АР. При цьому тяжкий АР, недостатньо контрольований при використанні адекватної фармакотерапії, розглядають як тяжку хронічну хворобу верхніх дихальних шляхів (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Як правило, це пацієнти зі значним порушенням якості життя, сну, різноманітних соціальних функцій, навчання і працездатності. При цьому наявність коморбідної патології у таких хворих є нерідкісним явищем, що додатково обтяжує стан здоров'я пацієнтів.

Традиційно вважають, що АР – це інтермітуюче або персистуюче запалення слизової оболонки носа і його пазух, яке обумовлене дією алергенів і характеризується закладеністю, виділеннями, свербінням носа, чханням і нерідко – аносмією (хоча можлива наявність тільки декількох з вказаних симптомів). АР класифікується в залежності від характеру перебігу захворювання (інтермітуючий або персистуючий) і тяжкості його симптомів (легкий і помірний/тяжкий перебіг).

У вітчизняному Протоколі надання медичної допомоги хворим на АР інтермітуючий АР пропонується також називати сезонним (при полінозі), а персистуючий – цілорічним, хоча це й викликає дискусію серед фахівців, що займаються проблемами риніту. Сезонний АР (САР) може бути пилкової або грибкової етіології, а цілорічний АР (ЦАР) – побутової, епідермальної, харчової, професійної природи. Основний упор при розмежуванні САР і ЦАР здійснюється на частоту симптомів (<4 днів на тиждень або <4 тиж на рік і >4 днів на тиждень або >4 тиж на рік відповідно).

За ступенем тяжкості виділяють легкий, середньотяжкий і тяжкий, а також неускладнений і ускладнений перебіг захворювання. ***Легкий перебіг АР*** характеризується відсутністю суттєвого впливу на загальний стан пацієнта, його працездатність або відпочинок. Прийом лікарських засобів при цьому носить лише епізодичний характер. ***АР середньотяжкого перебігу*** відрізняється від попереднього тим, що симптоми захворювання ліквідуються або мінімізуються, якість життя хворих нормалізується при використанні відповідних лікарських засобів, проте симптоми риніту вже перешкоджають роботі, навчанню, заняттям спортом, порушують сон пацієнта. ***При тяжкому варіанті перебігу АР*** використання лікарських засобів вже не ліквідує клінічні прояви (або впливає на них незначною мірою) і суттєво не покращує якість життя хворих, нерідко має місце розвиток ускладнень (полісенсибілізація, неспецифічна гіперреактивність, БА, риносинусити, поліпоз носа, кон'юнктивіти, середні отити, дерматит). На тяжкість симптомів АР можуть мати вплив і циркадні (добові) ритми, при яких більшість пацієнтів з АР відмічають посилення симптомів вранці, що, можливо, пов'язане зі збільшенням у організмі рівня гістаміну та інших прозапальних медіаторів.

Етіологія і патогенез АР

Етіологія і патогенез АР в останні роки детально висвітлені в численних публікаціях. Так, розвиток ЦАР пов'язаний з гіперчутливістю до алергенів домашнього і бібліотечного пилу, кліщів домашнього пилу, епідермісу і екскрементів тварин або птахів, аероалергенів комах (таргани, комарі, мурашки, міль, мотиль та ін.), алергенів цвілевих і дріжджових грибів, рідше – до професійних (у тому числі хімічних) алергенів, харчових продуктів, лікарських засобів. САР є клінічним проявом сенсибілізації до пилкових алергенів, а також алергенів цвілевих і дріжджових грибів.

АР належить до групи атопічних захворювань, в основі яких лежить IgE-залежний (негайний) тип алергічної реакції за класифікацією Джелла–Кумбса, що відображається на особливостях клінічної картини захворювання, підходах до його діагностики та лікування. Схематично механізм алергічної реакції АР можна представити таким чином (рис. 1). При контакті з алергеном у схильних до розвитку алергічних захворювань пацієнтів сенсибілізація супроводжується гіперпродукцією В-лімфоцитами специфічних IgE-антитіл (реагінів) за участю різних цитокінів і Т-хелперів. При повторному контакті з «винним» алергеном в організмі відбувається його зв'язування з IgE, які фіксовані на рецепторах опасистих клітин і базофілів. Надалі це призводить до деградації клітин-мішеней, вивільнення гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, брадикініну, тромбоцит-активуючого фактора і розвитку алергічного запалення, яке супроводжується гіперсекрецією слизу і набряком слизової оболонки порожнини носа.

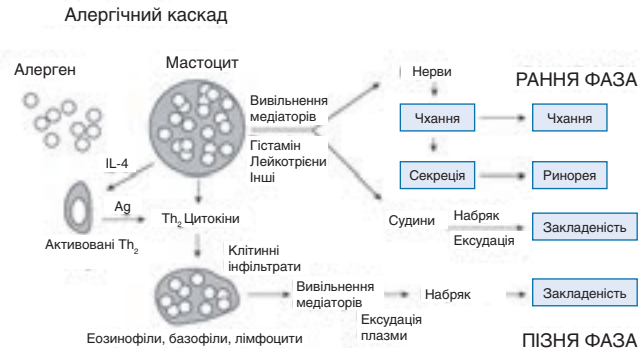


Рис. 1. Механізм алергічної реакції в носі (Adcock I., 2002)

Окрім еозинофільного запалення в слизовій оболонці носа, підвищеної експресії ендотеліальних і епітеліальних молекул адгезії, продукції відповідних цитокінів і хемокінів, до особливостей патогенезу АР слід віднести активацію і підвищену тривалість життя еозинофілів, яка обумовлена додатковим утворенням цими клітинами крові таких цитокінів, як інтерлейкін-5 (IL-5), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Це, своєю чергою, призводить до посиленої інфільтрації слизової оболонки опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами.

Рання фаза алергічної реакції розвивається протягом декількох хвилин після дії алергену, проте через 4–6 год у половини хворих спостерігається пізня фаза алергічного запалення. Саме Т-лімфоцити (переважно Th_2-типу) і беруть участь у пізній фазі патогенезу АР. На цьому зміненому тлі подальше потрапляння алергену в організм зумовлює все більш виражені клінічні явища. Таке запалення після одноразової дії алергену може тривати декілька днів. При АР виявляють гіпер- і метаплазію епітелію, потовщення базальної мембрани, інфільтрацію лімфоцитами, еозинофілами, моноцитами, гістіоцитами, фібробластами, підвищену кількість опасистих клітин. При прогресуванні АР може розвинутися поліпоз носа, який ще більше обтяжує стан відповідної категорії хворих.

Клінічні прояви АР

Основними симптомами, які в будь-якому поєднанні характерні для клінічних проявів АР, є:

- свербіння в порожнині носа;
- нападоподібне чхання;
- рясні водянисті виділення з носа (ринорея);
- закладеність носа.

Дані симптоми АР можуть або з'являтися епізодично лише в умовах тісного контакту з причинно-значущими алергенами, в певний сезон року або зберігатися протягом усього року з періодичним погіршенням стану пацієнта при дії великої концентрації алергену, різних пускових (тригерних) чинників, загостренні респіраторних захворювань. Але, не дивлячись на переважно цілорічний характер симптомів, пацієнти з ЦАР можуть вказувати на погіршення стану в певний сезон, що пов'язане з активізацією розмноження кліщів домашнього пилу, спороутворенням грибів або наявністю супутньої пилкової сенсибілізації. У пацієнтів із САР загострення захворювання носить чітко виражений сезонний характер і маніфестує у весняно-літні і літньо-осінні місяці року.

При тривалому перебігу АР у хворих можуть з'являтися й інші симптоми, до яких належать зниження нюху, носові кровотечі, першіння в горлі, кашель, головний біль, прояви кон'юнктивіту, відчуття розпирання і болю в навколоносових пазухах, вухах,

зниження слуху, зміни тембру голосу, явища дерматиту в ділянці крил носа, часті фаринголарингіти, зниження уваги і працездатності, слабкість, дратівливість, безсоння.

При фізикальному обстеженні пацієнта можуть бути виявлені класичні симптоми АР, зокрема утруднене носове дихання, відкритий рот, набряклість у ділянці обличчя, темні кола навколо очей, чхання, дерматит у ділянці крил носа, ринорея. У разі приєднання вторинної інфекції нежить може набувати слизово-гнійного характеру, пацієнти можуть потирати долонею кінчик носа, що отримало назву «алергічний салют». При АР із супутнім кон'юнктивітом відмічають ознаки «алергічних окулярів», набряклість і гіперемію кон'юнктив, сльозотечу, гіперемію шкіри навколо очей, а при тяжкому перебігу захворювання – набряк повік, обличчя, темні кола під очима.

Певні особливості клінічного перебігу АР існують у дітей. Так, у дошкільному віці риносинусит зазвичай має стертий перебіг, без нападів чхання і рясних виділень з носа, але можуть турбувати лоскотання в носі, утруднення носового дихання внаслідок набряку носових раковин. У дітей шкільного віку хронічний алергічний синусит має такий самий перебіг, як і в дорослих. Приєднання вторинної інфекції змінює класичні симптоми алергічного риносинуситу і утруднює встановлення діагнозу. У дітей він часто поєднується з аденоїдами, які порушують вентиляцію навколоносових пазух, відтік секрету з носової порожнини, що сприяє вторинному інфікуванню синусів. Алергічні прояви в ділянці гортані виявляють у 10–20% дітей з АР і можуть супроводжуватися стенозом гортані і розвитком крупу.

Діагностика АР

Діагностика АР охоплює збір алергологічного анамнезу, фізикальне обстеження пацієнта, проведення специфічних шкірних, провокаційних і лабораторних тестів з алергенами, а також інші лабораторні та інструментальні методи дослідження. У табл. 1 наведено перелік обов'язкових і додаткових методів діагностики АР, рекомендованих в Україні.

Таблиця 1. Методи діагностики АР, що рекомендовані в Україні

Обов'язкові	Додаткові
Збір скарг і анамнезу: сезонність, погіршення стану в суху погоду, поза приміщенням, цілорічність симптомів або, навпаки, погіршення стану при перебуванні в приміщенні, обтяжена спадковість за алергією тощо	Цитологічне дослідження мазка-відбитка зі слизової оболонки носа (виявлення гіпереозинофілії)
Огляд алерголога (виключення неалергічних ринітів)	Поглиблене шкірне тестування (прик-тест з «винними» моноалергенами), а в разі неможливості його проведення визначення специфічного IgE
Шкірне тестування (прик-тест) з мікст-алергенами	Провокаційні тести з алергенами з використанням риноманометрії
Огляд отоларинголога (виключення неалергічної ЛОР-патології)	Бактеріологічне дослідження матеріалу зі слизової оболонки носа
Рентгенологічне обстеження носа і навколоносових пазух	Ендоскопічне обстеження порожнини носа

Правильно зібраний алергологічний анамнез дає змогу не лише виявити АР, але й достатньо точно визначити винні в його розвитку алергени або їх групу. Крім того, в анамнезі хворих на АР можна виявити вказівки на дебют захворювання у молодому віці (дитячий або дорослий, до 30–40 років), обтяжений особистий і сімейний алергологічний анамнез, ефективність застосування протиалергічної терапії тощо.

Проведення специфічної алергологічної діагностики, тобто виявлення спектру причинно-значущих алергенів АР, можливе за допомогою різних тестів *in vivo* та *in vitro* з алергенами. До діагностичних тестів *in vivo* перш за все належить шкірне тестування з різними, як правило, інгаляційними алергенами. Показанням для проведення шкірних тестів є дані анамнезу, які вказують на роль тих або інших алергенів у розвитку АР. Основним методом шкірного тестування в алергології останніми роками став тест уколом, або прик-тест (prick-test). Для діагностики АР застосовують також провокаційний назальний тест з алергенами, який вважається позитивним при загостренні симптомів риніту (чхання, свербіння в носі, нежить). Прояви риніту також можна зафіксувати при проведенні передньої риноскопії.

Лабораторні методи дослідження також відіграють важливу роль у специфічній діагностиці АР. Оскільки в основі розвитку АР лежить IgE-залежний (негайний) тип алергічної реакції, то для виявлення причинно-значущих алергенів застосовують імуноферментний і хемілюмінесцентний аналіз, радіоалергосорбентний та імунофлуоресцентний тести, прямий та непрямий базофільні тесті (тести Шеллі), реакцію пасивної гемаглютинації, метод імунотермістометрії.

Додаткові інструментальні та лабораторні методи обстеження хворих на АР можуть включати проведення рентгенографії і комп'ютерної томографії носа і навколоносових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа, риноскопії і риноманометрії, цитологічного і бактеріологічного дослідження виділень з носа, біоптатів зі слизової оболонки, гемограми та ін. Проте, не дивлячись на важливість цих методів обстеження пацієнтів, необхідно підкреслити, що жоден з них сам по собі, без зіставлення з даними анамнезу, клінічної картини, результатами тестування з алергенами не може бути підставою для встановлення остаточного діагнозу АР.

Отже, діагноз АР має перш за все базуватися на даних алергологічного анамнезу, фізикального обстеження пацієнта, результатах тестів *in vivo* та *in vitro* з алергенами, а також даних лабораторного та інструментального загальноклінічного обстеження хворого.

У рекомендаціях ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update) пропонується покроковий (поетапний) підхід до діагностики АР:

- на 1-му етапі проводиться анкетування пацієнтів для виявлення симптомів, характерних для хворих на АР або неалергічний риніт;
- на 2-му етапі особам з симптомами, схожими на АР, пропонується фізикальне обстеження, передня риноскопія, ендоскопія носової порожнини, пробна терапія антигістамінними препаратами

(АГП) або інтраназальними глюкокортикостероїдами (ІГКС), шкірне тестування з алергенами або визначення алерген-специфічного IgE в сироватці;
- на 3-му етапі визначають форму і ступінь тяжкості захворювання, якщо діагноз АР у пацієнта стає очевидним;
- на 4-му етапі призначається терапія, яка грунтується на результатах обстеження пацієнта на 3-му етапі.

Диференційна діагностика АР

Диференційна діагностика АР зазвичай проводиться з гострим інфекційним ринітом при ГРВІ, бактерійним синуситом, медикаментозним ринітом, вазомоторним (неалергічним ринітом), неалергічним ринітом з еозинофільним синдромом, ринітом при системних захворюваннях (наприклад, гранулематоз Вегенера), муковісцидозі, однобічному риніті при сторонніх тілах, пухлинах, поліпах носа.

Гострий інфекційний риніт зазвичай зумовлений вірусами, але може спричинюватися також бактеріями, грибами і найпростішими. Найчастіше він виникає після переохолодження та/або в період епідемії ГРВІ і проявляється закладеністю носа, ринореєю, чханням і симптомами інтоксикації, характерними для ГРВІ. Для гострого інфекційного риніту не характерні свербіння слизової оболонки носа, носоглотки та очей. Назальні симптоми переважають на 2–3-й день і згасають до 5–7-го дня захворювання. Симптоми, що зберігаються більше 2 тиж, можуть свідчити про наявність АР. Дані захворювання можуть поєднуватися між собою, що обтяжує їх перебіг.

ГРВІ є найбільш частими сприятливими факторами для розвитку ***бактеріального риносинуситу***. Захворювання характеризується тривалим (>7–10 днів) перебігом, що потребує призначення антибактеріальної терапії. Для нього, на відміну від АР, не характерні свербіння в носі, менш виражені чхання та водянисті виділення з носа. Навпаки, характерними симптомами бактеріального риносинуситу є головний біль, біль у проекції уражених пазух носа, порушення нюху, гнійні виділення з носа зі стіканням їх по задній стінці глотки, що може провокувати розвиток тривалого кашлю.

Медикаментозний риніт може бути зумовлений застосуванням аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів, а також тривалим застосуванням судинозвужувальних назальних препаратів. Певне значення надають вазодилатації та внутрішньосудинному набряку. В анамнезі у таких пацієнтів часто відзначається тахіфілаксія – швидке зниження відповіді на терапію назальними деконгестантами. Основними проявами медикаментозного риніту є закладеність носа і ринорея. При обстеженні хворих відзначається постійна назальна обструкція, при риноскопії слизова оболонка яскраво-червоного кольору. Важливий діагностичний прийом – відміна «винного» лікарського препарату, що зумовлює поліпшення стану пацієнта. Характерною є позитивна відповідь на терапію ІГКС, які необхідні для успішної відміни препаратів, що спричинюють дане захворювання.

Контрацептиви зумовлюють риніт за типом так званого гормонального. Симптоми ***гормонального риніту*** можуть спостерігатися не тільки внаслідок застосування контрацептивів, а й під час менструального циклу, статевого дозрівання, вагітності і при деяких ендокринних захворюваннях, таких як гіпотиреоз і акромегалія.

Неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (можливо з локальною продукцією IgE) належить до неоднорідних синдромів з поки ще невідомою етіологією і характеризується наявністю вираженої назальної еозинофілії, відсутністю позитивного алергологічного анамнезу, негативними результатами тестування з алергенами. Захворювання розвивається у дітей і дорослих. БА при цьому у пацієнтів зустрічається не часто, однак у половини з них виявляють неспецифічну гіперреактивність бронхів.

У хворих на дану форму риніту відзначають персистуючі симптоми, слабо виражене чхання та свербіння, схильність до утворення назальних поліпів, відсутність адекватної відповіді на терапію АГП, хороший ефект при застосуванні ІГКС. В останні роки висловлено припущення, що в деяких з цих пацієнтів риніт може бути раннім етапом формування гіперчутливості до аспірину. Один з діагностичних маркерів при даній формі риніту пов'язаний з оцінкою результатів лікування хворих ІГКС, які зазвичай, але не завжди, позитивно відповідають на нього.

Риніт, що зумовлений їжею, може зрідка виникати як ізольований прояв харчової алергії, але частіше проявляється як один з симптомів анафілактичної реакції. Однак деякі харчові продукти та алкоголь можуть спричинювати симптоми риніту, що розвивається за недостатньо вивченими, але неалергічними механізмами.

Однобічний риніт припускає наявність назальної обструкції обумовленої стороннім тілом, пухлиною, поліпами носа, які можливі й при неалергічному риніті з еозинофільним синдромом, бактеріальному риносинуситі, алергічному грибковому синуситі, аспіриновій астмі, муковісцидозі та синдромі нерухомості війок респіраторного епітелію. Викривлення перегородки носа та гіпертрофія слизової оболонки також можуть призводити до постназального затікання слизу або закладеності носа. Однобічне ураження чи поліпи носа для неускладненого АР не характерні.

Ідіопатичний риніт є тим видом неалергічного риніту, з яким найчастіше доводиться диференціювати АР. Він характеризується гіперреактивністю верхніх дихальних шляхів до неспецифічних факторів навколишнього середовища, таким як зміни температури повітря та вологості, тютюновий дим і різкі запахи. Доступні обмежені дані дають змогу припускати, що в пацієнтів з ідіопатичним ринітом зміни відбуваються внаслідок запалення слизової оболонки носа (у невеликого числа пацієнтів); збільшення ролі С-волокон, хоча механізм цього явища не встановлений; гіперреактивності парасимпатичної нервової системи та/або гіпореактивності симпатичної нервової системи та/або гландулярної гіперреактивності.

Таким чином, клінічні характеристики пацієнтів з неалергічним ринітом свідчать про наявність індивідуальних специфічних функціональних і патогенетичних відмінностей, від яких залежить клінічний прогноз і відповідь на фармакотерапію.

Основні відмінності клінічних характеристик АР і неалергічного риніту можна сформулювати наступним чином:

- пацієнти з неалергічним ринітом частіше відзначають закладеність носа і нежить, а не чхання та свербіж, які переважають при АР;
- у пацієнтів з неалергічним ринітом симптоми, як правило, розвиваються в більш пізньому віці;
- загальними тригерами неалергічного риніту є зміни погоди і температури, вплив продуктів харчування, парфумерії, запахів, диму та ін.;
- контакт з інгаляційними алергенами, як правило, не призводить до появи симптомів у пацієнтів з неалергічним ринітом;
- у пацієнтів з неалергічним ринітом рідше відзначаються і менш виражені скарги на очні симптоми (свербіння, сльозотеча, почервоніння і припухлість);
- багато пацієнтів з неалергічним ринітом відзначають неефективність АГП;
- пацієнти з неалергічним ринітом не мають супутніх атопічних захворювань і обтяженого сімейного анамнезу за атопією;
- пацієнти з АР відзначають позитивні результати шкірного, провокаційного і лабораторного тестування з причинно-значущими алергенами.

Лікування АР

Стандарти лікування хворих на АР побудовані на наступних принципах:

- освіта пацієнтів;
- елімінація «винних» алергенів;
- алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ);
- фармакотерапія.

Освіта пацієнтів з АР має вкрай важливе значення. Її стратегія охоплює інформоване розуміння хворими симптомів риніту і кон'юнктивіту, їх самомоніторування, виконання заздалегідь розробленого алергологом плану дій, письмовий інструктаж пацієнтів, елімінацію причинно-значущих алергенів тощо.

Елімінація алергенів теоретично дає змогу уникнути високого алергенного навантаження на організм хворого і запобігти дії тих негативних чинників, які можуть спричинити загострення захворювання. Однак необхідно відзначити, що з метою елімінаційної терапії у пацієнтів з АР і ринітами іншої етіології, крім гігієнічних заходів, які далеко не завжди виявляються ефективними, в останні роки все ширше рекомендується застосування сольових розчинів для проведення носового душу (наприклад, з використанням лінії ізотонічних – Хьюмер 150 ізотонічний – та гіпертонічних – Хьюмер 050 гіпертонічний – розчинів Хьюмер). Носовий душ (промивання порожнини носа, носовий лаваж, назальна іригація) є однією з найдавніших терапевтичних процедур та описаний ще в давньоіндійських ведичних книгах. У низці досліджень показано ефективність і безпеку назальної іригації, оскільки вона сприяє:

- очищенню слизової оболонки носа від в'язкого, густого, стійкого слизу, кірок;
- усуненню застійних явищ у порожнині носа;
- посиленню мукоциліарної активності та кращому очищенню слизової оболонки носа від алергенів, інфекційних агентів, хімічних речовин, медіаторів запалення, метаболітів оксиду азоту та ін.;
- зменшенню тривалості контакту патогенних часток з поверхнею слизової оболонки порожнини носа і обмеженню запалення;
- зменшенню сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоженню;
- посиленню репарації клітин слизової оболонки носа;
- поліпшенню носового дихання (особливо при застосуванні препарату Хьюмер 050 гіпертонічний);
- усуненню кашлю, зумовленого затіканням слизу по задній стінці глотки;
- забезпеченню підготовки слизової оболонки носа до кращого сприйняття лікарських засобів для інтраназального застосування;
- зменшенню потреби в АГП і ІГКС.

До беззаперечних переваг методу назальної іригації належать:

- безпека;
- хороша переносимість пацієнтами, у тому числі дітьми, вагітними та жінками, що годують, особами похилого віку;
- можливість тривалого, практично довічного використання при хронічних захворюваннях (наприклад, при АР) без істотних побічних ефектів;
- невисока вартість.

Все це дає змогу віднести назальну іригацію (у тому числі за допомогою препаратів лінії Хьюмер) до ефективних, безпечних і зручних методів елімінаційної, зволожувальної та протинабрякової терапії хворих на АР та риніти іншого походження.

До ефективних методів лікування пацієнтів з АР належить ***АСІТ***, якій в останні роки приділяється все більше уваги. Вона може застосовуватися при будь-яких ступенях тяжкості АР у фазі його ремісії. При АР можливі різні способи проведення АСІТ (підшкірний, інтраназальний, сублінгвальний, пероральний), введення вітчизняних побутових, кліщових, пилкових, епідермальних, інсектних (наприклад тарганів) алергенів.

Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні хворих на АР, особливо в ліквідації загострень захворювання і профілактики їх розвитку. Останніми роками для цього застосовують наступні групи препаратів (основні механізми дії наведені на рис. 2):

- АГП (H_1-блокатори);
- ІГКС;
- кромони (в останні роки значно рідше);
- деконгестанти (інтраназальні та пероральні);

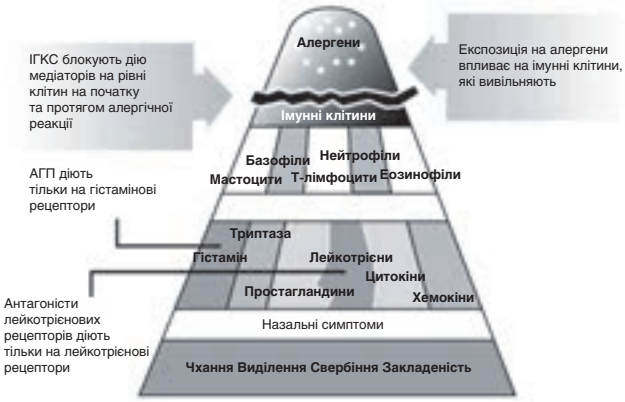


Рис. 2. Механізм дії різних ліків при АР (Meltzer E.O., 1997)

- інтраназальні антихолінергічні засоби;
- антагоністи лейкотрієнів;
- системні ГКС.

При застосуванні АГП у хворих на АР зменшуються свербіння носа, чхання, ринорея, закладеність носа. Ефективні ці препарати також при алергічному кон'юнктивіті, кропив'янці, набряку Квінке та іншій алергопатології, що супроводжує АР. Основний механізм дії АГП полягає в тому, що вони блокують дію гістаміну на H_1-рецептори за механізмом конкурентного інгібування, причому їх спорідненість до цих рецепторів значно нижча, ніж у самого гістаміну. З іншого боку, дані лікарські засоби не здатні витіснити гістамін, який зв'язаний з рецептором, тобто вони блокують тільки незайняті рецептори або такі, які вже звільнилися. Блокатори H_1-рецепторів знижують реакцію організму на гістамін, усувають обумовлений ним спазм гладенької мускулатури, зменшують проникність капілярів і набряк тканин, але й не позбавлені побічної дії, яка особливо характерна для препаратів I покоління.

ІГКС мають вкрай важливе значення в терапії хворих на АР. Вони виявляють високу протизапальну активність, яка пов'язана з їх інгібуючою дією на клітини запалення та їх медіатори, зниженням проникності мікросудин, збільшенням синтезу протизапальних білків, зниженням числа еозинофілів, гальмуванням продукції IgE. Ці препарати також знижують чутливість рецепторів слизової оболонки носа до гістаміну і механічних подразників, тобто вони впливають і на неспецифічну назальну гіперреактивність. В залежності від тяжкості клінічних проявів АР та наявності алергічного кон'юнктивіту ГКС призначають місцево у вигляді назальних спреїв та очних крапель, значно рідше – всередину (системно).

Традиційно в терапії хворих на АР застосовують ІГКС, оскільки їх ефективність і достатня безпечність доведені в багатьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Використання ІГКС забезпечує виражені протизапальні ефекти безпосередньо на слизових оболонках носа, очей і бронхів при мінімальних системних проявах. Топічні ГКС при призначенні хворим на АР виявляють виражений терапевтичний ефект, зменшуючи як закладеність носа, так і свербіння, чхання, ринорею. Нині для лікування АР використовують сучасні топічні ГКС, що містять мометазону фуроат, флютиказону пропіонат або фуроат, рідше – беклометазону дипропіонат і будесонід. Сучасні місцеві форми ГКС високоефективні і спричинюють мінімальні небажані ефекти, проте їх з обережністю слід призначати хворим з імуносупресією, тяжкими бактеріальними, грибковими і вірусними (герпетичними) інфекціями.

До одних з найбільш високоефективних і безпечних топічних ГКС, які можна застосовувати вже з 2-річного віку, належить мометазону фуроат, що є основою препарату Флікс, спрей назальний, який представляє в Україні компанія Дельта Медікел. Необхідно підкреслити, що даний препарат має доведену біоеквівалентність щодо оригінального мометазону фуроату. Діюча речовина препарату належить до синтетичних нефторованих ГКС для місцевого застосування при лікуванні хворих на АР (Флікс, спрей назальний, суспензія).

ІГКС Флікс випускається у формі дозованого водного аерозолю. Мометазону фуроат, що є діючою речовиною препарату, має найбільш виражену серед ГКС протизапальну дію, впливаючи на ранню та пізню фази алергічної запальної відповіді. Препарат діє швидко. Його ефект проявляється вже через 7–12 год (табл. 2), що вигідно відрізняє його від інших топічних ГКС для назального застосування (Drannan M.D. et al., 1996).

Мометазону фуроат має високу селективність та афінність до ГКС-рецепторів слизових оболонок дихальних шляхів (Smith C.L., Kreutner W., 1998; Issaar M. et al., 2006), а також характеризується відмінною, як для ІГКС, переносимістю і найбільш високим ступенем безпечності (табл. 3). Вкрай низька біодоступність (<0,1%) обумовлює відсутність системної дії навіть при 20-кратному збільшенні його дози (Kapp J.F., 1993; Drannan M.D. et al., 1996; Szefler S., 2001). Так, рівень кортизолу плазми при використанні мометазону фуроату навіть в дозі 4 000 мкг відповідає такому при прийомі плацебо (Drannan M.D. et al., 1996). Згідно з даними E.J. Schenkel et al. (2000), тривале (більше 12 міс) застосування мометазону фуроату не знижує темпи росту в дітей, що визначає можливість застосування препарату з 2-річного віку.

При призначенні ГКС завжди важливим залишається питання їх безпеки. Побічні ефекти препаратів цієї групи безпосередньо залежать від величини показника їх системної біодоступності. Флікс при призначенні у вигляді водного назального спрею вирізняється вкрай низькою біодоступністю (<0,1%) і практично не визначається в плазмі крові навіть при використанні високочутливих методів дослідження з порогом чутливості, що дорівнює 50 пг/мл. Для порівняння необхідно відзначити, що біодоступність мометазону фуроату в 440 разів нижча, ніж у беклометазону дипропіонату, і в 20 разів нижча, ніж у флютиказону пропіонату.

Таблиця 2. Початок дії ІГКС (Drannan M.D. et al., 1996)

ІГКС	Початок дії
Мометазону фуроат	Зменшення симптомів у 25% хворих вже через 7–12 год, у 50% – через 35 год
Флютиказону пропіонат	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів
Беклометазону дипропіонат	Через 3 дні
Будесонід	Деяке покращення через 24 год, максимальна дія через 3–7 днів
Тріамцинолону ацетонід	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів

Таблиця 3. Фармакологічні властивості ІГКС (Kapp J.F., 1993; Drannan M.D. et al., 1996; Smith C.L., Kreutner W., 1998)

ГКС	Афінність до ГКС-рецепторів	Біодоступність
Мометазону фуроат	1 235	<0,1%
Флютиказону пропіонат	813	<1,8%
Будесонід	258	11%
Тріамцинолону ацетонід	164	23%
Дексаметазон	100	>80%

Важливою перевагою препарату є також місцева безпечність мометазону фуроату. Флікс не лише не спричинює характерну для ІГКС атрофію слизової оболонки носа, але й сприяє відновленню назального епітелію. Так, встановлено, що після 12-місячного лікування Фліксом не виникало ознак атрофії слизової оболонки носа, а лікування ним, навпаки, сприяло нормалізації її гістологічної картини. Крім того, за результатами цитологічного дослідження на тлі лікування мометазону фуроатом частота виявлення клітин запалення (еозинофіли) в біоптатах знижувалась у 3 рази (O'Brien et al., 1997). Позитивний вплив мометазону фуроату на стан слизової оболонки носа підтверджується й іншими дослідженнями (Minshall E. et al., 1998).

Системні ГКС, але коротким курсом, можуть вимушено призначатися хворим перорально лише при тяжкому перебігу АР. Не рекомендується внутрішньом'язове їх введення і особливо введення під слизову оболонку носа через виражені побічні ефекти та синдром відміни, ускладнення з боку очей, зниження чутливості стероїдних рецепторів, що надалі обмежує ефективність топічних ГКС.

При вираженій закладеності носа у хворих на АР може виникати необхідність ***у застосуванні деконгестантів*** (судинозвужувальних препаратів), що є стимуляторами α-адренорецепторів. Найчастіше при цьому призначають похідні імідазоліну: оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін. Інтраназальні деконгестанти діють швидше і більш ефективні, ніж пероральні, але тривалість лікування цими препаратами при АР не повинна перевищувати 3–5 днів, оскільки вони здатні зумовлювати розвиток медикаментозного риніту. Крім того, тривале застосування деконгестантів може призводити до рикошетного загострення риніту і розвитку таких побічних ефектів, як артеріальна гіпертензія, серцебиття, тахікардія, головний біль, занепокоєння, сухість і подразнення слизових оболонок, нудота. Саме тому пацієнтам з вираженою закладеністю носа для її усунення доцільно призначати гіпертонічні сольові розчини (наприклад, Хьюмер 050 гіпертонічний).

Антагоністи лейкотрієнів є перспективними препаратами як у монотерапії АР, так і в комбінації з H_1-блокаторами, проте досвід їх застосування в Україні ще відносно невеликий і стосується перш за все пацієнтів із САР, тому дане питання потребує подальшого вивчення.

Важливе значення має також питання вибору тактики лікування у хворих на АР в залежності від ступеня його тяжкості, так званий ступінчастий підхід до терапії. На 1-му ступені (при легкому перебігу захворювання) застосовують неседативні АГП, кромоглікат натрію місцево, інтраназальні деконгестанти. На 2-му і 3-му ступенях (при перебігу хвороби середньої тяжкості або тяжкому) також використовуються неседативні АГП, інтраназальні деконгестанти і додатково призначаються в середніх або високих дозах топічні ГКС. Загострення АР потребує посилення протиалергічної терапії (парентеральні форми АГП, високі дози топічних ГКС, системні ГКС, деконгестанти).

В останні роки експерти провідних світових медичних організацій (International Primary Care Respiratory Group, British Society for Allergy and Clinical Immunology, American Academy of Allergy Asthma and Immunology) пропонують практикуючим лікарям використання лише тих заходів та підходів, які мають доведену ефективність і безпечність. Їх призначення також мають враховувати ступінь тяжкості клінічного перебігу АР. Так, при легкому і середньтяжкому перебігу АР ІГКС є першою лінією терапії, а при тяжкому ступені АР вони стають другою лінією терапії (рівень доказовості А). АГП ІІ покоління рідше спричинюють седацію та іншу побічну дію, ніж препарати І покоління (рівень доказовості А). Як засоби першої або другої лінії терапії можуть бути використані інтраназальні АГП, але вони поступаються за ефективністю ІГКС (рівень доказовості А). Інтраназальний кромолін безпечний при АР, але не має використовуватися як засіб першої лінії, оскільки значно менше впливає на симптоми АР, ніж ІГКС (рівень доказовості С).

Симптоми хронічної закладеності носа та ринореї можуть бути зменшені та усунені за допомогою назальних сольових іригацій в якості моно- або комбінованої терапії (рівень доказовості В). Елімінаційні заходи при ЦАР з гіперчутливістю до побутових алергенів не продемонстрували високої ефективності (рівень доказовості А). Виключення з харчового раціону дітей високоалергенних продуктів та використання у житлових приміщеннях систем фільтрації повітря не продемонструвало переконливих доказів щодо профілактики розвитку АР в дитячому віці (рівень доказовості В).

Оперативне лікування хворих на АР може використовуватися лише як додатковий метод і лише за показаннями у частини хворих. Воно проводиться при неможливості досягнення ремісії захворювання і відновлення носового дихання консервативними методами, у разі незворотньої гіпертрофії носових раковин, наявності аномалій внутрішньоносової порожнини, патології навколоносових пазух (кісти, хронічний гнійний процес тощо), які неможливо усунути іншими методами лікування.

Таким чином, стандарти діагностики та лікування хворих на АР базуються на використанні сучасних діагностичних методів, елімінаційних заходів, проведенні АСІТ, фармакотерапії, обсяг проведення якої залежить від тяжкості захворювання.

SCHONEN
SWITZERLAND

Флікс Flix

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуроату 50 мкг

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ

ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ

ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:
- **гострого та загострення хронічного риносинуситу**
- **алергічного риніту з 2-х років**

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
- **сезонного алергічного риніту**

Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом–дозатором №1

Показання: лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту у дорослих і дітей віком від 2 років; профілактичне лікування сезонного алергічного риніту середнього та тяжкого перебігу у дорослих і дітей віком від 12 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років; лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років; лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюхових відчуттів, у пацієнтів віком від 18 років. Протипоказання: відома гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невилікуваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. Спосіб застосування та дози: тривалість курсу лікування визначає лікар. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. *Застосування для лікування і профілактики сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 12 років.* Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдасться досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Препарат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 годин після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярне застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту. Для дітей віком 2–11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування (50 мкг) у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Лікування пацієнтів з відомим сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2-4 тижнів до сезону цвітіння. *Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів.* Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до 4 впорскувань у кожну ніздрю 2 рази на день (загальна добова доза – 800 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. *Гострий риносинусит.* Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). *Назальні поліпи.* Для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі для пацієнтів літнього віку) рекомендована доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Побічні реакції: під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8 %), носові кровотечі (8 %), фарингіт (4 %), відчуття печіння та подразнення (по 2 %), виразкові зміни (1 %) тощо. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться у інструкції до застосування.

Інформація про рецептурний лікарський засіб Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1.
Р.п. № UA/13463/01/01 від 19.05.2014.
Представник: Представництво "Дельта Медікел Промоушнз АГ" (Швейцарія) в Україні.
Україна, 08132, м.Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: +380(44)585-00-41.

DMUa.Flix.15.02.03.

swiss standard

А.А. Петріщак

А.А. Петріщак
Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня,
В.В. Петріщак, П.О. Колесник
кафедра терапії і сімейної медицини,
факультет післядипломної освіти,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

CARAT у практиці українського лікаря

Алергічний риніт (АР) і бронхіальна астма (БА; ARIA) – це захворювання запального ґенезу, які часто характеризуються відсутністю контролю перебігу цих захворювань, що є причиною значного зниження якості життя пацієнта і суттєвим соціально-економічним тягарем [1, 2]. Відповідно до міжнародних рекомендацій, контроль захворювання є основним завданням при лікуванні алергічних захворювань дихальних шляхів [1, 3]. Керівні вказівки «Алергічний риніт та його вплив на астму (ARIA)» [1] підкреслили важливість комплексного підходу як для оцінки, так і для керування перебігом АР та БА. Таким чином, при боротьбі з хворобами проблему слід розглядати одночасно як патологію верхніх і нижніх дихальних шляхів [4].

Ґрунтуючись на визначенні контролю БА від Глобальної ініціативи з астми [3], контроль над хронічним захворюванням може бути охарактеризований так: пацієнти відчувають мінімальні симптоми, рідко потребують препаратів так званої швидкої допомоги, всі фізіологічні функції близькі до норми, а отже пацієнти не відчувають обмежень у діяльності та надзвичайно рідко мають загострення.

До 2009 р. було розроблено декілька анкет з якості життя пацієнта, симптомів і тяжкості перебігу в балах [5–9], також кілька анкет для оцінки контролю захворювання [10–13]. Меншою мірою те саме відбулося і щодо АР [14–16]. Тим не менш, не було розроблено жодного опитувальника для одночасного контролю БА і АР. Насправді, зробила спробу тільки Rhinasthma [15], але анкета була призначена для оцінки якості життя, пов'язаної з впливом даних захворювань.

У цей самий час з'явилась перша публікація, яка описує інструмент для одночасного контролю симптомів АР і БА у вигляді тесту (CARAT). Розробники CARAT перевірили кілька анкет, щоб оцінити контроль АР [17, 18] і БА [19, 20]. Тодішні дослідження ще більше зміцнили зв'язок АР та БА, а ARIA вже більше 10 років рекомендує одночасне оцінювання та менеджмент цих захворювань [21, 22].

Також були проведені дослідження, які вірогідно вказували на необхідність створення універсальної анкети. У перехресному дослідженні хворих на БА з 85 установ первинної медичної допомоги в Об'єднаному Королівстві АР був ідентифікований як основний предиктор поганого контролю БА [23]. Крім того, дані Західної Швеції з дослідження БА пов'язують ступінь контролю симптомів АР з ризиком виникнення чи клінічно непомітних декількох симптомів БА [24].

Після створення анкети у 2009 р. було проведено перехресне дослідження, в якому дослідники провели факторний аналіз, щоб скоротити анкету і оцінити придатність її застосування у повсякденній практиці. Було створено CARAT-10 (тобто 10-го перегляду) [25]. Згодом опитувальник було запропоновано як перший інструмент для реалізації принципів ARIA в клінічній практиці [26], адже щоб служити заданій меті, цей інструмент має давати змогу здійснювати оцінку БА та АР пролонговану в часі.

Для доведення дієвості було проведено дослідження у 4 португальських центральних лікарнях. При первинному та повторному огляді (проміжок часу – 4–6 тиж) пацієнти заповнювали CARAT-10 і проходили повне клінічне та лабораторне обстеження. З 62 пацієнтів, включених у дослідження, 51 пацієнт повністю заповнив анкету під час обох візитів. Надійність повторного тестування обчислювалась у вигляді коефіцієнта кореляції всередині класу, який дорівнював 0,82. Що стосується відповіді на лікування у клінічно нестабільних пацієнтів, вона становила 95% (p=0,002), а індекс чутливості за Guyatt – 1,54. Що стосується оцінки поздовжньої дії,

коефіцієнти кореляції змін показників були в діапазоні від 0,49 до 0,65, у той час як за оцінкою лікаря вони коливалися від 0,31 до 0,41.

Отже, ці дослідження показали, що CARAT-10 характеризується хорошою надійністю результатів при повторному тестуванні та придатний для тривалих у часі досліджень. Також він може бути використаний для оцінки контролю АР та БА як для порівняння груп у клінічних дослідженнях, так і для оцінки окремих пацієнтів у клінічній практиці [27].

З 2012 р. анкета CARAT застосовується у багатьох європейських країнах як на етапі первинного огляду сімейним лікарем для кращої диференційної діагностики, так і для моніторингу за прогресуванням хвороби та адекватністю базової терапії і препаратів швидкої допомоги.

З плином часу поняття «одні дихальні шляхи – одна хвороба» було трансформовано в площину АР та його впливу на БА (ARIA), яка поєднувала безпечне та ефективне лікування обох захворювань, орієнтоване на оптимальний контроль симптомів як у дорослих, так і в дітей [28].

До 2014 р. було запропоновано ще кілька анкет для контролю окремо БА [29, 31] чи АР [32, 33] у дорослих. «Практичною алергією» (PRACTALL) [34] також було створено кілька анкет для дітей з БА [35–38]. Але до цього часу ніхто не взявся оцінити контроль риніту. Для вирішення цієї проблеми дослідники спрямували свої сили на розвиток CARATkids – анкети для одночасної оцінки контролю АР і БА у дітей віком до 12 років. У Росії було підготовлено опитувальник для дітей віком від 4 до 12 років з 17 питань з ілюстраціями і дихотомічним (так/ні) форматом відповіді. Було отримано 29 відповідей від дітей та їх опікунів. Так звана частка угоди між батьками та дітьми становила 61%. Тобто батьки досить значною мірою нав'язували оцінку симптомів своїм дітям. Це ще раз підтвердило необхідність створення опитувальника саме для пацієнтів юного віку.

Попередні висновки дослідження такі: картинки, які ілюструють дію, а не настрій, є надзвичайно корисними та інформативними. Достовірними можна вважати відповіді дітей віком від 6 років, оскільки вони добре розуміють всі слова, які вживаються в анкеті [39].

Оскільки ще немає доказової бази щодо абсолютної достовірності результатів анкети для дітей, ми поки що не можемо використовувати CARATkids у повсякденній практиці. Але цей факт не спростовує беззаперечну дієвість та ефективність CARAT для дорослих.

Мета дослідження: впровадження у щоденну практику лікарів первинної та вторинної ланки надання медичної допомоги тест-контролю АР і БА (CARAT).

Матеріали та методи дослідження

На етапі скринінгу сімейним лікарем ми роздали 29 анкет пацієнтам віком від 12 до 18 років, які були пасивними курцями чи мали:

- обтяжений сімейний анамнез щодо атопії;
- рецидивний бронхообструктивний синдром;
- часті і затяжні риносинусити (>3 тиж);
- еозинофілію (<20%) при проведеній дегельмінтизації.

Батьків опитаних просили не допомагати пацієнтам з відповідями. Незалежно від результату анкети всі опитані були оглянуті алергологом для підтвердження чи спростування можливого діагнозу респіраторного алергозу. У кожного пацієнта було зібрано алергологічний анамнез і проведено фізикальне обстеження. Також кожній дитині були зроблені нашкірні прик-тести з мікст-алергенами пилковими № 1, 2, 3, 4 та мікст-алергеном побутовим № 5 за допомогою ланцетів для ротаційного прик-тесту типу 1 фірми ТОВ «Імунолог».

Під час іншої частини дослідження лікуючим лікарем-алергологом було роздано 40 опитувальників пацієнтам віком 12–18 років зі вже встановленим діагнозом АР чи/та БА. При повторному візиті (через 3 міс) 34 пацієнтам, які суворо дотримувались призначень, було проведено фізикальне обстеження та повторне опитування CARAT.

Результати дослідження та їх обговорення

З 29 пацієнтів, направлених до алерголога, було виявлено двох з позитивним тестом на АР і БА (CARAT), але лише в одного була підтверджена сенсибілізація до побутових алергенів та встановлено діагноз цілорічного АР. У решти 27 пацієнтів з негативними шкірними тестами та негативним тестом CARAT не було виявлено ознак респіраторного алергозу. Цим пацієнтам була рекомендована консультація суміжних спеціалістів для продовження діагностичного пошуку.

На іншому етапі дослідження під час чергового огляду алерголом були отримані такі результати:

- 11 з 34 пацієнтів суб'єктивно оцінювали свій стан краще, ніж показали результати опитувальника. З чого ми можемо зробити висновок, що пацієнти призвичаїлись до нового способу життя з хворобою і доцільним буде порівнювати якість життя пацієнта у динаміці, а не в порівнянні зі здоровою людиною;
- 7 пацієнтів мали БА та прояви цілорічного АР, які потребували додаткового лікування, з урахуванням факту, що АР може перешкоджати повноцінному контролю перебігу БА;
- у 14 опитаних результати відрізнялися від попередніх, що зумовило корекцію базисної терапії.

Висновки

Таким чином, CARAT:

- надає ще одну можливість контролю за перебігом респіраторних алергозів та підбору адекватної дози і кратності вживання ліків;
- у пацієнтів з БА та супутнім АР завчасно нагадує про необхідність моніторингу чи навіть лікування супутнього АР;
- покращує комплаєнс та побудову партнерських відносин пацієнт–лікар;
- дає можливість швидко та дешево допомогти у скринінгу респіраторних алергозів на первинному етапі надання медичної допомоги.

Список літератури – у редакції

І.В. Корицька, *к.м.н., доцент,*
Д.О. Гацька
кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Специфічна імунотерапія як єдиний патогенетичний метод лікування алергічних захворювань

Чим більше вникаєш в суть специфічної імунотерапії, чим більше задумуєшся над проблемами, тим правдоподібніше звучить теза про те, що «мистецтву лікування ні в яких книгах не навчитись». Існує багато деталей, тонкощів, спірних питань. Успішно встановити істину можливо лише в тому випадку, коли увага лікарів буде прикута до цього достойного методу лікування.

Загальновизнано, що основним патогенетичним методом лікування атопічних захворювань є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) – метод, який полягає у введенні в організм пацієнта у дозах, що поступово збільшуються, екстрактів алергенів (АГ), до яких у хворого відмічається підвищена чутливість і які відповідають за клінічні прояви захворювання [3].

Історична довідка

АСІТ (синонім: алерговакцинація) розпочинає свою історію з початку XX ст., коли вперше були опубліковані обнадійливі результати, отримані в експериментальних роботах А.М. Безредка в інституті ім. Л. Пастера по виробленню протиалергічного імунітету. А.М. Безредка довів: якщо при анафілаксії вводити малі дози причинного АГ, гіперчутливість до нього знижується. Перший досвід практичного застосування АСІТ був описаний англійськими лікарями Нуном та Фріменом, які застосували цей метод лікування у хворих на поліноз, а дещо пізніше – німецькими вченими Кауфілдом та Гуго Камероном.

В 1918 р. американський лікар Роберт Кук вперше застосував АСІТ для лікування бронхіальної астми (БА). Оскільки метою даного виду лікування було зниження чутливості пацієнта до природної експозиції АГ, Р. Кук дав йому назву «специфічна гіпосенсибілізація». В 1935 р. Р. Кук виявив у сироватці хворих на поліноз (після дробного введення їм АГ з лікувальною метою) новий вид антитіл – «захисні», або «блокуючі».

Під назвою «специфічна гіпосенсибілізація» цей метод лікування існував тривалий час. У 1931 р. G. Freeman запропонував скорочену схему специфічної гіпосенсибілізації, що полягала в зменшенні інтервалів між ін'єкціями АГ та в збільшенні доз АГ, що вводяться хворому, в чітко визначені часові інтервали [7]. Розпочинаючи з 1943 р., коли було встановлено, що «блокуючі» антитіла термостабільні, були визначені й інші їх властивості, які відрізняли ці антитіла від реагінів. З часом (з 1975 р.), по мірі накопичення відомостей про те, що в основі лікувальної дії цього методу лежать переважно імунологічні механізми, метод стали йменувати АСІТ [5]. Оскільки введенням АГ досягається переважно імунологічно-опосередкована підвищена стійкість до АГ, в цьому була розглянута схожість самої процедури з вакцинацією, а алергенних екстрактів – з вакцинами. Тому нині досить часто замість термінів «алергенні екстракти» чи «лікувальні АГ» почали використовувати термін «алергенні вакцини».

Важливою сходинкою на шляху підвищення якості АСІТ були роботи H. Bruun та співавт. (1960), які вперше ввели принципи подвійного сліпого методу в АСІТ, який дав змогу покращити об'єктивні дані про ефективність проведеної терапії, співставити результати спостережень з АСІТ, отриманих у різних клініках, різними спеціалістами [14]. Але найважливішою подією в розумінні методів АСІТ слугували роботи K. Ishizaka, S.G. Johanson (1968) по вивченню IgE-антитіл та більш поглибленому аналізу механізмів алергічних реакцій негайного типу та АСІТ [19].

У колишньому СРСР впровадження цього методу лікування було тісно пов'язано з ім'ям академіка А.Д. Адо, який у 1967 р. організував першу в країні науково-дослідну алергологічну лабораторію АМН СРСР. А.Д. Адо

вважав, що одним з основних питань оптимізації лікування хворих на БА є своєчасне призначення АСІТ [1]. У педіатрії одним з лідерів впровадження АСІТ у клінічну практику була професор Т.С. Соколова та колектив, який вона очолювала в алергологічному відділенні Інституту педіатрії АМН СРСР. Ними вперше АСІТ була застосована у 1969 р. в хворої на БА дитини.

Період 70–90-х років характеризувався великою кількістю робіт з удосконалення лікувальних АГ. Велика увага приділялася стандартизації АГ. На різних контингентах, у різних країнах існують свої принципи та методи стандартизації [18]. Алергенні екстракти, які випускаються вітчизняними виробниками, стандартизують за вмістом у препараті одиниць білкового азоту, а їх активність встановлюють за результатами шкірного тестування на чутливих до цього АГ хворих. Перелічені дії дали змогу знизити частоту системних побічних реакцій [34].

Модифікація АГ досягається різноманітними засобами:

- полімеризацією АГ;
- застосуванням різноманітних природних та синтетичних носіїв, АГ-IgG-умісних комплексів;
- використанням замість самих кодуючих їх плазмідної ДНК, IgE-зв'язувальних алергенних гаптенів, отриманих за допомогою біотехнологічних прийомів окремих молекул АГ та їх фрагментів [37].

З 90-х років минулого сторіччя здійснюється випуск комерційних полімеризованих АГ (алергоїдів), які мають знижену алергенну активність, але збережену – імуногенну. Завдяки цьому ***алергоїди*** можуть використовуватись в більш високих підтримувальних дозах, ніж водно-сольові екстракти [24]. Зокрема, в Інституті імунології МОЗ РФ протягом останніх років розробляють новий принцип модифікації АГ шляхом приєднання білкових, пептидних чи полісахаридних молекул до синтетичного електроліту-імуномодулятора [15]. Це дасть змогу отримати виражену імунну відповідь на антигенну частину комплексу.

Також в останні десятиріччя відмічається підвищена цікавість до місцевих (неінвазивних) методів алерговакцинації [16]. Ідея призначення АГ методом, інакшим від парентерального, не нова. Перше повідомлення про пероральний шлях введення АГ з'явилось ще в 1900 р., дещо пізніше були виконані перші клінічні дослідження неінвазивної АСІТ [2], були запропоновані інші шляхи введення АГ – місцевий бронхіальний та місцевий назальний. Але з часом назальна та бронхіальна імунотерапія отримали суперечливі результати й не знайшли широкого застосування.

Клінічне застосування сублінгвальної АСІТ (СЛІТ) було описано в 1969 р. Девідом Моррісом. В 60–70-ті роки вперше були здійснені спроби проведення пероральної гіпосенсибілізації харчовими АГ. Але ефективність такої АСІТ була невисокою, а сам метод – трудомістким, займав багато часу, і тому на той час не зарекомендував себе з позитивного боку. Перше повідомлення про лікування полінозу пероральним методом належить V. Curtis. У 1981 р. K. Shelly запропонував схему пероральної АСІТ для лікування полінозу: пацієнти приймали АГ, що містились в капсулах, 1–3 рази на добу протягом 6 тиж.

В нашій країні пероральний метод в лікуванні амброзійного полінозу з успіхом використовував Е.Л. Михайлов, який встановив, що алергенна активність пилку амброзії не змінюється під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту, а пероральний метод за ефективністю не поступається парентеральному [22].

У 1991 р. С.Н. Купріянов та співавт. запропонували використовувати орофарингеальну аплікацію АГ, що вводяться в ротову порожнину на цукрі-рафінаді.

У 2006 р. Комітет експертів ВООЗ опублікував документ, в якому була викладена позиція ВООЗ щодо АСІТ АГ [7]. АСІТ як метод лікування алергічних захворювань (АЗ) включена в програму Національного консенсусу по глобальній стратегії з БА, а також в проект Національної програми [16]. Сублінгвальний метод введення лікувальних АГ також включений в стандарти, що регламентують клінічну практику алергологів Європи. А прийнята в 2011 р. Декларація ЕААСІ ще раз підкреслила, що АСІТ є знаковою сферою в лікуванні АЗ, яка здатна потенційно впливати на перебіг АЗ [9].

Кращі традиції АСІТ збереглися й розвинулися і в Україні. Цьому сприяли певна спрямованість підготовки алергологів та розвиток виробництва АГ, спектр та якість яких відповідають високим стандартам, а пероральні АГ у вигляді драже не мають прямих аналогів у світі [21].

Таким чином, історичний аналіз впровадження АСІТ показує, що удосконалення методів АСІТ здійснювалось паралельно з появою нових даних про механізми алергічних реакцій. Розробка нових наукових напрямів забезпечить підвищення ефективності АСІТ, розширить її використання в комплексі протиалергічних лікувальних та профілактичних заходів.

Механізми АСІТ

Механізми лікувальної дії АСІТ вивчають з 1937 р. Провідною патогенетичною ланкою в механізмах розвитку клінічних проявів алергії є активація синтезу імуноглобулінів класу Е (IgE). При дослідженнях вмісту IgE в сироватці крові хворих, які отримували АСІТ, було продемонстровано, що їх рівень на початковому етапі лікування не завжди знижується, як очікувалось, а іноді й підвищується. [30]. У подальших дослідженнях було встановлено, що IgE-відповідь при алерговакцинації носить двофазовий характер: підвищення на початку проведення АСІТ та зниження при продовженні лікування. Відмічається супресія сезонного приросту IgE на тлі піку цвітіння у пацієнтів, які отримували АСІТ [16]. Але чіткого взаємозв'язку між клінічною ефективністю та рівнем циркулюючих IgE-антитіл на сьогодні не виявлено [5]. У низці випадків позитивна динаміка клінічних симптомів відмічалась і тоді, коли рівень сироваткового IgE залишався підвищеним у порівнянні з початковими показниками до лікування [18, 34].

У результаті зменшення зв'язування IgE з базофілами відбувається гальмування вивільнення медіаторів алергії [27]. Ця гіпотеза була підтверджена в роботі із застосування АСІТ протягом 6 міс АГ *Cladosporium herbarum*, в якій відмічено значне підвищення рівня IgE-антитіл у крові, в той час коли на базофілах їх кількість залишалась незмінною [8]. У пацієнтів, які отримували плацебо, в період сезонного загострення підвищення циркулюючих алерген-специфічних

антитіл супроводжувалося трикратним збільшенням їх кількості на поверхні ефекторних клітин. У низці досліджень відмічається невідповідність високого рівня циркулюючих IgE-антитіл на опасистих клітинах у легенях та шкірі [37]. Можливо, останній факт і пояснює зниження чутливості шкіри до причинних АГ під час проведення АСІТ, навіть при підвищеному рівні сироваткових IgE-антитіл. Механізми зниження афінітету IgE-антитіл у процесі алерговакцинації невідомі. Висловлюється думка про утворення лізоформ IgE-антитіл з різноманітними фізіологічними властивостями [24]. Обговорюється участь «блокуючих» і (чи) антиідіотипових антитіл у цих процесах [36].

Згідно з сучасною уявою, продукція IgE чи IgG при імунній відповіді визначається Т-лімфоцитами-хелперами, які в результаті розпізнавання антигену можуть диференціюватись з Th0 в Th1 чи Th2 [7]. Th1-опосередкований варіант імунної відповіді призводить до підвищеної чутливості сповільненого типу. Цитокіни Th1 сприяють диференціюванню Th0 в Th1 і пригнічують утворення Th2. При атопії спостерігається переважно диференціювання проліферуючих Th0-лімфоцитів в Th2, які беруть участь у підтримці продукції IgE-антитіл [11]. Th2, опасисті клітини, еозинофіли за допомогою цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13), мембранозв'язувальних молекул та IgE-антитіл, що секретуються В-лімфоцитами, створюють мережу взаємоспрямованих позитивних сигналів, які підтримують алергічне запалення [19].

Дія АСІТ охоплює власне імунологічну стадію й призводить до переключення імунної відповіді з Th2 на Th1 зі зміною профілю відповідних цитокінів [11].

Низка дослідників вказують на важливе значення в механізмі АСІТ секреторних IgA- та IgG-антитіл, яким також відводиться роль «блокуючих» антитіл, причому їх рівень особливо збільшується при застосуванні локальних методів алерговакцинації [16]. Але стійка кореляція між рівнем секреторних IgA- та IgG-антитіл і ступенем ефективності АСІТ не прослідковується.

Принципово значущою є дія АСІТ на ефекторні клітини, які беруть участь у формуванні хронічного алергічного запалення. Відмічається гальмування вивільнення медіаторів з опасистих клітин респіраторного тракту та базофілів при стимуляції їх причинно-значущими АГ чи неспецифічним провокаційним агентом [9]. Доведено пригнічення хемотаксичної активності по відношенню до еозинофілів та нейтрофілів у сироватці крові таких пацієнтів. У хворих з сенсибілізацією до отрути комах, АГ пилку рослин і кліщів домашнього пилу після курсу алерговакцинації знижується вивільнення гістаміну та лейкотрієну С4 лейкоцитами периферійної крові в умовах їх специфічної стимуляції відповідними АГ *in vitro* [10]. Паралельно зі зниженням чутливості опасистих клітин та базофілів відбувається зниження їх кількості в «шокових» органах [13].

АСІТ здійснює вплив і на таку ефекторну клітину алергічного запалення, як еозинофіл [4]. Відмічається зниження кількості еозинофілів у «шокових» органах у хворих на алергічний риніт та БА при проведенні АСІТ, що підтверджується гістологічними дослідженнями біоптатів слизової оболонки носа, цитологічними дослідженнями назального та бронхіального лаважу [13]. У низці досліджень доведено, що АСІТ АГ кліща домашнього пилу і пилку знижує адгезивні властивості еозинофілів [27].

Іншим важливим фактором є пригнічення накопичення медіаторів у тканинах, яке пов'язане з гальмуванням активності ефекторних клітин. Представлені результати досліджень, в яких у пацієнтів з пилковою БА при позитивному клінічному ефекті АСІТ відбувалось пригнічення сезонного підвищення вмісту еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) в бронхоальвеолярній рідині в порівнянні з контрольною групою, де було відмічено збільшення його рівня [12]. ЕКП є маркером вираженості алергічного запалення в «шоковому» органі й, завдяки пошкоджувальній дії на епітелій бронхів, сприяє формуванню неспецифічної тканинної гіперреактивності [11]. Позитивні клінічні результати тривалої імунотерапії пилкової БА супроводжуються зниженням рівня ЕКП та показників неспецифічної реактивності бронхів у сезон цвітіння, в той час як у групі пацієнтів, що АСІТ не отримували, ці показники збільшувались. Аналогічні результати були отримані в ході експериментальних досліджень моделі БА у тварин [24].

Протягом останніх 10 років проводяться наукові дослідження АГ на молекулярному рівні з використанням молекулярного клонування, для того щоб створити та оцінити рекомбінантні АГ з діагностичною та лікувальною метою [17]. Автори вважають, що можливість створення рекомбінантних та синтетичних похідних АГ зі значно зниженою алергенною активністю може бути використана з лікувальною метою. Такі гіпоалергенні похідні дають змогу не лише лікувати пацієнтів відповідно до рівня індивідуальної сенсибілізації, але й зможуть сприяти зниженню частоти побічних анафілактичних ефектів.

Дослідження останніх років впевнено свідчать, що антитіла можуть виконувати функцію ферментів і здатні каталізувати низку біохімічних перетворень, регулювати ступінь проникності мембран клітин крові й ендотелію судин, брати участь у процесах хемотаксису й регуляції фагоцитозу [14].

АСІТ діє практично на всі патогенетично значущі ланки алергічного процесу, пригнічує клітинні та медіаторні компоненти алергічного запалення, гальмує як ранню, так і пізню фази алергічної реакції [17]. Після проведення АСІТ знижується виділення гістаміну базофілами у відповідь на антигенну дію, гальмується хемотаксична активність по відношенню до еозинофілів та нейтрофілів. Це призводить до пригнічення накопичення в тканинах клітин запалення, зменшення вмісту ЕКП в секретах, внаслідок чого зменшується неспецифічна тканинна реактивність, гальмується пізня фаза алергічного запалення.

Достовірно доведено, що АСІТ пригнічує спричинену АГ проліферацію Т-лімфоцитів і одночасно підвищує кількість алерген-специфічних CD8-Т-лімфоцитів, які, можливо, мають деяку супресорну активність. Клітинна перебудова при АСІТ включає пригнічення викликаної АГ інфільтрації, підвищення вмісту клітин, які продукують IL-12, підвищує експресію HLA-DR (антиген-презентуючі клітини), рецепторів для IL-12 та появу Th1-клітин [18].

Останнім часом у модельних експериментах на сенсибілізованих мишах вдалося після додаткового системного чи локального введення етіологічно значущих АГ при вивченні співвідношення специфічних IgE/IgG-антитіл у крові показати перевагу IgE-відповіді, пов'язану зі значним підвищенням рівнів IL-4 та IL-5, тобто встановлена активація Th2-клітин. Експериментальні моделі використовують для пошуку нових патогенетичних підходів до імунотерапії алергічних станів. З цією метою тваринам вводять розчинні молекули, наприклад рецептори до IL-4 чи моноклональні антитіла до IL-4, а також намагаються здійснити переключення імунної відповіді з Th2 на Th1 за допомогою введення гамма-інтерферону [24]. Результати модельних досліджень свідчать про те, що імунотерапія на рівні інгібіції експресії та дії патогенетично значущих цитокінів є важливим перспективним напрямом у лікуванні алергії, але ці підходи поки що не запроваджені в клінічну практику.

Важливу інформацію про механізми АСІТ дають результати досліджень активності клітин периферійної крові, які здійснюють в умовах *in vitro*. При інкубації мононуклеарів крові хворих на алергію до пилку лучних трав з фізіологічними концентраціями природніх АГ та їх хімічних похідних алергоїдів встановлено, що алергоїди спричинюють значно нижчі рівні продукції цитокінів Th2 (IL-4 та IL-5) у порівнянні з природніми АГ [14]. Відмічено дозозалежну дію антигенів: низькі дози АГ та алергоїдів зумовлюють розвиток імунної відповіді переважно Th2-типу, максимально високі дози, навпаки, сприяють активації експресії IL-12 та розвитку Th1-типу імунної відповіді з підвищеним синтезом гамма-інтерферону як у здорових осіб, так і в пацієнтів, сенсибілізованих до пилку лучних трав.

R.S. Norman та співавт. (1996) проводили (не дивлячись на сумніви щодо використання пептидів для лікування алергії у людини) оцінку імунотерапії за допомогою пептидів у пацієнтів з АЗ, викликаними АГ кішки та амброзії. Автори провели оцінку двох пептидів відносно великих розмірів – IPC-1 та IPC-2, які були синтезовані на основі головного АГ кішки Fed d1 [34]. Після 4 ін'єкцій пептидів у 3 різних дозах клінічна ефективність спостерігалась лише при введенні найвищих доз. У результаті проведеного лікування спостерігалось послаблення назальних та легеневих симптомів, хоча лікування спричинило розвиток значних побічних ефектів. Подальші дослідження цих авторів дали змогу виявити зменшення продукції IL-4, IRC-1, IRC-2 специфічними лініями Т-клітин після лікування [32]. Повідомлення про таке саме зниження продукції IL-4 було опубліковане Rene et al. [35].

В умовах *in vivo* також активно вивчають антиген-специфічні регуляторні механізми розвитку толерантності при проведенні АСІТ (наприклад, у хворих з алергією на бджолину отруту). При АСІТ у таких хворих в якості АГ, що вводяться, як правило, використовують фосфоліпази А2 бджолиної отрути. При успішній АСІТ приблизно через 2 міс після початку лікування у пацієнтів розвивається стан анергії Th2-клітин, що пов'язано зі змінами в TCR-сигнальному шляху, зниженням антиген-специфічної проліферативної активності Т-клітин, значним підвищенням синтезу IL-10.

На сьогодні існує велика кількість даних, отриманих шляхом визначення «блокуючої» активності сироватки крові хворих, які пройшли повторні курси АСІТ (біологічне тестування чи метод імунохімічного визначення протиалергічних IgG-антитіл), які підтверджують уявлення про те, що продукція IgG-антитіл є важливою складовою протиалергічної дії АСІТ. Встановлено, що під час алерговакцинації збільшується кількість IgG-антитіл, які належать до підкласів IgG_1 та IgG_4 [34]. Відмічено, що переважне підвищення IgG_4-антитіл розпочинається на 1—3-му місяцях лікування та досягає максимуму через 2—3 роки проведення АСІТ. Надалі рівень цих антитіл залишається стабільним чи знижується до початкового рівня протягом 6 років.

Вважають, що рання IgG-відповідь при АСІТ представлена IgG_1-антитілами, а пізня – IgG_4. На основі цих фактів була висловлена думка, що IgG_4-антитіла у високій концентрації можуть гальмувати синтез IgE-антитіл. Водночас низка досліджень не змогла виявити чітку кореляцію між рівнем специфічних IgG-антитіл, зниженням вмісту IgE та клінічною ефективністю [26]. У зв'язку з цим обговорюють антиідіотипові властивості IgG_4-антитіл, які виконують роль анти-IgE-автоантитіл. Однак припущення про їх суттєву роль у механізмах АСІТ не доведене і потребує подальшого вивчення.

Більш правомірним є припущення про високу здатність «блокуючих» антитіл конкурувати з IgE-антитілами при зв'язуванні з АГ і утворенні комплексу IgG_4–АТ–АГ, що перешкоджає IgE-залежній активації опасистих клітин. У багатьох дослідженнях доведено, що більш високі дози АГ, що вводяться, індукуть підвищену продукцію IgG-антитіл, що супроводжується найбільш вираженим покращенням симптомів [63]. У зв'язку з цим приріст рівня IgG_4-антитіл розглядається як один з найбільш значущих імунологічних критеріїв ефективності АСІТ. Сукупність перерахованих механізмів визначає специфічний компонент алерговакцинації.

У 1911 р. Wells відкрив феномен пероральної імунологічної толерантності. Як вказує Г.М. Драннік, після перорального введення АГ формуються специфічні супресорні клітини, які пригнічують здатність виробляти антитіла класів IgG, IgM, IgE або формують клітинну імунну відповідь після введення відповідного АГ [18]. Після дозрівання В-лімфоцити залишають імунну, асоційовану з шлунком та кишківником, систему і через лімфатичні судини та грудну лімфатичну протоку потрапляють у селезінку, звідки розселяються у власну слизову пластинку оболонок різних органів: дихальних, травних, сечовидільних та ін. М. Якобисяк (2004) відмітив, що при проходженні АГ через шлунково-кишковий тракт може виникати загальна толерантність. На думку автора, вона полягає в супресії імунної відповіді, як клітинної, так і гуморальної. Автор наголошує, що у випадках використання малих доз АГ відповідають механізми супресії, в яких головну роль відіграють лімфоцити Th2, які продукують IL-4, IL-10.

Багато дослідників підтверджують існування ***«оральної толерантності»*** чи «орального допуску» [6]. На сьогодні не існує єдиної думки щодо механізму АСІТ при пероральному введенні АГ, хоча, як вказують R. Fadel,

C. Andre (2003), такі найбільш авторитетні в світі алергології організації, як ВОО3, EAACI, ARIA, визнали цей метод лікування. В основі успішного проведення перорального методу АСІТ лежать, по-перше, особливості імунної системи травного тракту. При такому шляху потрапляння АГ забезпечується кращий його контакт з імунокомпетентними клітинами, ніж при парентеральному методі. По-друге, певну роль відіграють механізми оральної толерантності, які сприяють відновленню «терпимості» макроорганізму до відповідних екзоалергенів.

Одним з механізмів АСІТ є зміна реактивності базофільних гранулоцитів, лаброцитів, що проявляється в зменшенні властивості вивільняти гістамін та інші медіатори негайної алергічної реакції при ефективній АСІТ [11, 27]. Передбачається, що від щільності специфічних рецепторів IgE-антитіл на мембрані базофільного гранулоцита залежить специфічність гіпосенсибілізації, оскільки відмічена відповідність ступеню вивільнення гістаміну базофільними гранулоцитами в процесі проведення АСІТ рівню специфічних IgE-антитіл: підвищення на початку і зниження в подальшому.

І.С. Гущин розглядає участь клітин, які продукують медіатори, в розвитку АСІТ під іншим кутом, вважаючи, що систематичне введення АГ, яке супроводжується вивільненням медіаторів, призводить у кінцевому рахунку до зниження чутливості тканинних рецепторних структур до медіаторів алергії [3].

Інші зміни в організмі при АСІТ, зокрема біохімічні, вивчені значно менше, хоча, згідно з небагаточисленними даними, і вони спостерігаються при ефективному варіанті цього виду терапії АЗ. Так, при проведенні АСІТ змінюється вміст у плазмі сумарних та білок-зв'язуючих 11-ОКС, підвищується концентрація АКТГ, збільшується вміст у крові катехоламінів [7]. Дослідження останніх років впевнено довели, що антитіла здатні виконувати функцію ферментів і каталізувати низку біохімічних перетворень, регулювати ступінь проникності мембран клітин крові, ендотелію судин, брати участь у процесах хемотаксису, регуляції фагоцитозу. Після успішно проведеної АСІТ зменшується протеолітична активність IgG, що свідчить про можливу участь IgG-абзимів у механізмах толерантності до АГ. На думку вчених, проблема вивчення ферментативних властивостей імуноглобулінів при АСІТ потребує подальшого вивчення.

Методи проведення АСІТ

Нині існують ін'єкційні та неін'єкційні методи проведення АСІТ. Проведення ін'єкційної АСІТ потребує частих повторних візитів до лікаря-алерголога, що в сучасному суспільстві можливо не для всіх пацієнтів. Крім того, сама по собі процедура некомфортна (особливо для дітей) та не завжди безпечна. Тому останнім часом підвищився інтерес до альтернативних, неінвазивних методів введення АГ. На сьогодні описані наступні ***методи неінвазивної АСІТ:***

- ***пероральний***, який передбачає одномоментне проковтування спеціально виготовленого АГ в краплях, капсулах чи таблетках;
- ***сублінгвальний***, при якому АГ утримується в ротовій порожнині сублінгвально декілька хвилин, а потім проковтується (при застосуванні драже бажано утримувати його в ротовій порожнині до повного розсмоктування);
- ***інтраназальний***, при якому водна, гліцеринова чи порошкоподібна форма АГ вводиться в ніс за допомогою спеціального пристрою, назальної плівки чи піпетки;
- ***ендобронхіальний***, при якому АГ у рідкій чи порошкоподібній формі доставляється в бронхи за допомогою спеціального інгалятора.

Ендоназальний та ендобронхіальний шляхи введення АГ не показали бажаної ефективності. Крім того, вони продемонстрували високий ризик розвитку реакцій з боку шокових органів, в які безпосередньо вводиться АГ, хоча анафілактичні реакції зустрічались вкрай рідко. Можливо, тому ці методи не знайшли широкого застосування в клінічній практиці. Інтерес практикуючих алергологів та виробників АГ зосередився на СЛІТ.

За останні роки було проведено близько 60 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень з оцінювання ефективності та безпеки СЛІТ при алергічному риніті, БА з сенсибілізацією як до пилкових АГ, так і до АГ кліщів домашнього пилу. Причому, дози АГ, які пацієнти отримують під час СЛІТ, в 100 і більше разів перевищують сумарні дози при ін'єкційній АСІТ [14]. Результати всіх цих досліджень свідчать про високу клінічну ефективність та безпеку лікування цим методом у дорослих та у дітей.

Зручність у застосуванні, високий рівень безпеки робить сублінгвальний метод особливо актуальним у педіатричній практиці.

Особливо важливо, що високий рівень безпеки спостерігається і в дітей віком до 5 років. Дослідження показали відсутність розбіжностей профілю безпеки у віковій групі до 5 років при лікуванні різними видами АГ [87]. У пілотному дослідженні, яке було проведене в одній з клінік Мілану в 2005 р. і включало 65 дітей віком від 38 до 80 міс, було показано, що частота побічних реакцій у дітей молодших 5 років не перевищувала таку в групі старших дітей. При цьому ефективність АСІТ у ранньому віці значно вища.

На думку І.П. Кайдашева, Г.М. Дранніка (2007), сьогодні існує багато доказів на підтримку значної безпечності СЛІТ.

За більш ніж 20 років клінічного використання не було повідомлено про тяжкі або загрозливі для життя наслідки використання СЛІТ. Побічна дія спостерігається у менш ніж 10% хворих та менше 1 на 1 000 доз.

При проведенні СЛІТ слід брати до уваги, що цей метод є свого роду методом самолікування без постійного контролю лікаря (на відміну від ін'єкційної АСІТ). Тому перед призначенням лікування необхідно спробувати оцінити соціальний статус сім'ї, оскільки ефективність лікування значною мірою залежить від розуміння та мотивації батьків.

На сьогодні в Україні існує можливість проводити СЛІТ власними, регіональними АГ (пилковими, побутовими), виготовленими за унікальною технологією, що не мають аналогів у світі. АГ для лікування випускають у вигляді драже з різним вмістом PNU: 0,2; 2; 20; 200, 1000. АСІТ проводиться у 2 етапи: фаза ініціації (характеризується поступовим підвищенням дози та

Побічні реакції АСІТ

Побічні реакції	Клінічні прояви
Місцева (розвивається в перші 30 хв після введення АГ)	**Слабка:** свербіж, почервоніння, пухир, набряк менше 3–5 см у діаметрі в місці ін`єкції. Минають протягом декількох год, максимально – до 24–48 год (відстрочені реакції). Лікування не переривають, дози не змінюють. **Сильна:** більше 5 см в діаметрі. Доза АГ змінюється лише у випадку вираженого дискомфорту пацієнта. Можливе прикладання льоду для зниження всмоктування АГ чи накладання джгута. Спостереження за пацієнтом протягом 60 хв
Системна (розвивається в перші 30 хв після ін'єкції, але можливо й пізніше)	**Легка та помірна:** головний біль, відчуття дискомфорту, обмежена кропив'янка, легкі прояви риніту, астми. При риніті, кропив'янці – призначення антигістамінних препаратів, при БА – бронхолітиків. **Виражена:** генералізована кропив'янка, набряк Квінке, тяжке загострення БА, анафілактичний шок. Потребує накладання джгута та негайного введення епінефрину/адреналіну. Подальша терапія як при анафілактичних реакціях. У всіх випадках системних реакцій необхідно зменшити дозу АГ. При виражених системних реакціях необхідно прийняти рішення про продовження/відміну АСІТ

концентрації АГ) та підтримувальна фаза (характеризується багаторазовим прийомом максимально переносимої дози). При проведенні СЛІТ можливий як цілорічний, так і сезонний варіанти лікування.

Безпечність АСІТ

Перш ніж розпочати проведення АСІТ, як перед лікарем, так і перед пацієнтом постає питання про ризик виникнення побічних реакцій у період введення лікувальних АГ.

Ризик виникнення ***небажаних реакцій при проведенні АСІТ*** можливий у період збільшення доз АГ та при введенні підтримувальних доз. Але зазвичай побічні ефекти спостерігають під час нарощування початкової дози АГ. Слід розрізняти безпечну місцеву реакцію та реакцію шокового органа (риніт, кон'юнктивіт, реакцію з боку бронхів), а також системні, які загрожують життю, стани (анафілактичний шок; див. таблицю).

За результатами власних досліджень, при проведенні підшкірної АСІТ (за 12 років спостережень) місцеві реакції у вигляді гіперемії, набряку в місці введення АГ спостерігали в 4,5% пацієнтів, системні реакції у вигляді кропив'янки, набряку Квінке, алергічного риніту – в 0,5%, частота анафілактичного шоку – 0% [37]. Що стосується застосування неінвазивної АСІТ, то за більш ніж 20-річний період її застосування в клінічній практиці було зареєстровано лише 6 випадків анафілаксій (без летальних наслідків), більшість з яких була пов'язана з використанням нестандартизованих АГ. В огляді, опублікованому в 2008 р., представлені 66 досліджень її безпеки [94]. В 49 дослідженнях, які надали інформацію про загальну кількість пацієнтів з побічними реакціями, 12% (529 з 4 378) пацієнтів повідомили про будь-які побічні прояви. Показано, що частота системних реакцій становить 0,056% (169 з 314 959) від загальної кількості отриманих доз.

Найбільш частим побічним ефектом неінвазивної АСІТ є свербіж ротової порожнини, який зазвичай проходить після перших доз. Пізніше можуть виникнути абдомінальні прояви, які частково є дозозалежними.

В Україні найбільш широкомасштабні клінічні дослідження з вивчення ефективності та безпеки пероральної АСІТ за допомогою драже охопили 1 194 пацієнти з респіраторними формами алергії (575 дітей та 619 дорослих). Згідно з отриманими результатами, під час застосування пероральної АСІТ в жодному випадку не було зареєстровано погіршення клінічного перебігу АЗ, побічні реакції зафіксовані лише в 0,75% випадків, що проявлялися загостренням хронічного гаймориту, болем у горлі та свербежем ротової порожнини [17].

Враховуючи унікальність профілактичної дії АСІТ, яка забезпечує обмеження розширення спектру сенсибілізації та прогресування патологічного процесу, розпочинати її необхідно якомога раніше (на ранніх стадіях формування патологічного процесу). Обов'язковою умовою вибору тактики лікування залишається індивідуальний підхід до кожного хворого, який має включати клінічні особливості форми, ступеню тяжкості, а також психологічні та соціальні аспекти для даного хворого.

Список літератури – у редакції

Elke Weisshaar, Jacek C. Szepietowski, Uwe Darsow, Laurent Misery, Joanna Wallengren, Thomas Mettang, Uwe Gieler, Torello Lotti, Julien Lambert, P. Maisel, Markus Streit, Malcolm W. Greaves, Andrew Carmichael, Erwin Tschachler, Johannes Ring and Sonja Ständer

Європейське керівництво з хронічного свербежу

У співпраці з Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum (EDF) та Європейською академією дерматології та венерології (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV

Хронічний свербіж (ХС) є частим симптомом у медичній практиці і зустрічається при багатьох дерматологічних та системних захворюваннях [1]. Його значна частота обумовлює суттєвий тягар для охорони здоров'я та негативний вплив на якість життя пацієнтів. У даному керівництві розглянуто симптом свербежу, а не захворювання. Оскільки даний симптом можуть спричинювати багато захворювань, до його лікування не існує єдиного підходу. Кожну з форм свербежу слід розглядати окремо.

Нині існує значний дефіцит відповідних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що обумовлено варіабельністю і складністю симптому, мультифакторіальністю етіології свербежу, а також нестачею чітко встановлених критеріїв ефективності лікування. Справа ускладнюється ще й тим, що результати РКД деяких видів свербежу є суперечливими. Проте для покращення надання медичної допомоги таким пацієнтам були запропоновані нові методи терапії. Крім того, створюється велика кількість експертних рекомендацій.

Стан систем охорон здоров'я багатьох країн та їх соціально-економічна ситуація з постійним скороченням фінансування обумовлюють зростання потреби у відповідних рекомендаціях. Дані рекомендації ґрунтуються на консенсусі країн-учасників, але також передбачають методи лікування, специфічні для певних країн та структур охорони здоров'я. Більше того, слід враховувати, що деякі методи місцевої та системної терапії призначають поза зареєстрованими показаннями і потребують інформаційної згоди. Якщо такі методи не можуть бути проведені терапевтом, корисною виявляється співпраця зі спеціалізованими центрами свербежу.

Дане керівництво поширюється на всі напрями медицини, в яких лікарі стикаються з пацієнтами з ХС. Це також стосується пацієнтів з хронічними розчухуваннями при вузлуватому пруриго та простому ліхені. Керівництва фокусуються не лише на питаннях дерматології.

Визначення та клінічна класифікація

Визначення, наведені в даному керівництві, погоджені з європейськими учасниками, проте деякі з них спричинили певні суперечки. Більшість дослідників сходяться в тому, що терміни «pruritus» та «itch», які вживаються в англомовній літературі для позначення свербежу, є рівноцінними. Доцільним є виокремлення гострих та хронічних (6 тиж та більше) його форм.

Свербіж – відчуття, яке спричинює бажання чухатися. За визначенням міжнародного форуму з вивчення свербежу (the International Forum on the Study of Itch; IFSI), ХС вважається свербіж тривалістю 6 тиж та більше [2]. Згідно з положеннями IFSI, термін «свербіж без матерії» (pruritus sine materia) в даних керівництвах не застосовується [3]. Якщо у пацієнтів не виявлено захворювання, що спричинило свербіж, використовують термін «свербіж невідомого генезу», або «свербіж нез'ясованого генезу» (СНГ). Терміну «свербіж невідомої етіології» слід уникати, оскільки при більшості клінічно встановлених форм свербежу невідомим лишається механізм його виникнення (наприклад, свербіж, асоційований з хронічним захворюванням нирок (ХЗН). Дані керівництва поширюються на пацієнтів з ХС різного, у тому числі невідомого, ґенезу. Якщо причина, що спричинила свербіж, встановлена, необхідно орієнтуватися на відповідні спеціальні керівництва (наприклад, свербіж на тлі атопічного дерматиту (АД), холестатичний свербіж) [4–6].

Згідно з класифікацією IFSI, за ***етіологією ХС*** може бути:

I – дерматологічним;
II – системним;
III – неврологічним;
IV – соматоформним;
V — змішаної етіології;
VI – інше [2].

Класифікація IFSI враховує клінічні відмінності у пацієнтів зі свербежем з первинно враженою/запаленою шкірою, здоровою шкірою та хронічними вторинними ураженнями шкіри внаслідок розчухувань.

Соматоформний свербіж – свербіж, при якому психічні та психосоматичні чинники відіграють вирішальну роль у його ініціації, визначають інтенсивність свербежу, а також його наростання та персистенцію.

Для діагностики такої форми краще використовувати позитивні та негативні діагностичні критерії.

Епідеміологія ХС

Дані щодо поширеності ХС є вкрай обмеженими. Вона, очевидно, зростає з віком [7], але кількість відповідних епідеміологічних досліджень є недостатньою. За попередніми оцінками, близько 60% пацієнтів старшого віку (≥65 років) щотижня страждають від періодичного помірного чи вираженого свербежу [8], що має назву старечий свербіж, або свербіж осіб похилого віку. У ході популяційного одномоментного дослідження за участю 19 000 дорослих у 8–9% пацієнтів загальної популяції реєструвався гострий свербіж, який був провідним симптомом у всіх вікових групах [9]. Більше того, з'ясувалося, що свербіж тісно пов'язаний з хронічним болем [10].

Нещодавні дослідження показали, що частота виявлення ХС в певний період часу становить 13,5% в загальній популяції дорослих [11] та 16,8% – серед працівників, що проводять скринінг на виявлення онкологічних захворювань [12]. Частота виявлення ХС за 12-місячний період становила 16,4%, а його поширеність упродовж життя, за даними популяційного одномоментного дослідження, проведеного в Німеччині, становила 22% [11]. На основі цих даних можна припустити, що поширеність ХС в загальній популяції є більшою, ніж повідомлялося раніше [11].

ХС може бути зумовлений як дерматологічними, так і системними захворюваннями. Проте, у 8–15% пацієнтів першопричина свербежу лишається невідомою [1]. Частота свербежу серед пацієнтів з первинними висипаннями залежить від захворювання шкіри, що його спричинило. Наприклад, свербіж спостерігається у всіх пацієнтів з АД та кропив'янкою [13], а також у близько 80% пацієнтів з псоріазом [14, 15]. Системні захворювання, такі як первинний біліарний цироз (ПБЦ) і ХЗН, асоціюються зі свербежем у 80–100% та 40–70% випадків відповідно [16]. У пацієнтів з ходжкінською лімфомою свербіж також є частим симптомом і спостерігається у понад 30% пацієнтів.

Лише невелика кількість досліджень присвячена частоті виявлення ХС при наданні первинної медичної допомоги. Згідно з даними австралійської програми BEACH та тривалого національного дослідження терапевтичної діяльності, на свербіж скаржились 0,6% пацієнтів, що звертались по медичну допомогу, без урахування періанального, періорбітального та вушного свербежу [17]. У Британії в 1991–1992 рр. було проведене четверте національне дослідження захворюваності на терапевтичну патологію, в якому взяли участь 502 493 пацієнти (1% вибірка населення Англії та Уельсу). Було показано, що ризик становить 468 042 пацієнто-років, свербіж та відповідні захворювання виявлялись у 1,04% консультацій (0,73% – у чоловіків; 1,33% – у жінок). На о. Крит, де пацієнти з патологією шкіри отримують переважно стаціонарну, а не первинну медичну допомогу, СНГ у 2002 р. було діагностовано у 6,3% з 3 715 пацієнтів [19].

Клінічна картина ХС

I. Свербіж при патологічних станах

Свербіж шкіри з запаленням та без нього

ХС може часто спостерігатися у пацієнтів з дерматозами з первинним ураженням шкіри та системними захворюваннями без первинного ураження шкіри. При системних захворюваннях шкіра може залишатись інтактною або мати ушкодження внаслідок розчухувань або тертя. У такому випадку встановлення діагнозу може бути утруднене. Системні захворювання, що супроводжуються свербежем, наведено на панелі 1.

Панель 1.

Системні захворювання, які можуть супроводжуватись свербежем

Метаболічні та ендокринні захворювання:
- хронічна ниркова недостатність;
- захворювання печінки з холестазом або без нього;
- гіперпаратиреоїдизм;
- гіпер- або гіпотиреоїдизм;
- дефіцит заліза.

Інфекційні захворювання:
- ВІЛ/СНІД;
- паразитози, в тому числі гельмінтози.

Гематологічні порушення:
- справжня поліцитемія, мієлодиспластичний синдром;
- лімфома, у тому числі ходжкінська лімфома.

Неврологічні захворювання:
- множинний склероз;
- пухлини мозку;
- парестезії в спині;
- брахіорадіальний свербіж;
- постгерпетична невралгія.

Психіатричні або психосоматичні захворювання:
- депресія;
- афективні розлади;
- галюцинації;
- обсесивні та компульсивні розлади;
- шизофренія;
- порушення харчування.

У деяких випадках свербіж може випереджати встановлення діагнозу основного захворювання на декілька років. Останніми роками були з'ясовані деякі механізми виникнення свербежу на запаленій та незміненій шкірі (див. оригінальну версію керівництв EDF, www.euroderm.org). У наступних розділах представлено деякі найбільш поширені популяції пацієнтів, а також системні захворювання, що супроводжуються ХС.

Свербіж при захворюваннях нирок

Патофізіологія ХЗН-асоційованого свербежу досі є невідомою. Механізми, що його спричинюють, охоплюють безпосередні метаболічні чинники, серед яких ймовірними кандидатами є підвищення концентрації двохвалентних іонів (кальцію, магнію), паратиреоїдного гормону (ПТГ), гістаміну та триптази, дисфункція периферійних та центральних нервів, залучення опіоїдних рецепторів (μ- та κ-рецептори), а також ксероз шкіри (сухість) [20–28]. Нові дані свідчать про можливу роль мікрозапалення, яке є досить частим при уремії [20, 29].

Свербіж при захворюваннях печінки

Свербіж є частим симптомом у пацієнтів з холестазом (внаслідок механічної обструкції), метаболічними порушеннями або запальними захворюваннями [30]. Він може бути досить вираженим, а в деяких випадках може випереджати встановлення діагнозу, наприклад ПБЦ, на декілька років [31]. У пацієнтів з інфекційними захворюваннями печінки (гепатит В, С) або токсичним її ураженням (наприклад алкоголем) свербіж зустрічається рідше. Печінковий свербіж часто є генералізованим, характерне залучення долоней і підошв [32]. Згідно з однією з гіпотез, виникнення свербежу при захворюваннях печінки обумовлене

підвищенням тонусу опіоїдних рецепторів, що впливає на передачу нервових імпульсів [30]. Успішність застосування антагоністів μ-опіоїдних рецепторів (налмефен) підтверджує цю гіпотезу [33]. Нещодавно було показано, що підвищення рівнів автотоксину в сироватці крові (фермент, що перетворює лізофосфатидилхолін на лізофосфатидилову кислоту) призводить до зростання концентрації лізофосфатидилової кислоти, яке є специфічним для холестатичного свербежу, проте не для інших форм системного свербежу [34]. Рифампіцин суттєво зменшує інтенсивність свербежу, а також активність автотаксину в пацієнтів зі свербежем. Додатковий протисвербіжний ефект рифампіцину частково можна пояснити пригніченням прегнан-Х-рецептор- (PXR-) залежної транскрипційної експресії автотаксину [34].

Свербіж при ендокринних і метаболічних захворюваннях

Серед пацієнтів з гіпертиреозом та цукровим діабетом свербіж спостерігається менш ніж у 10% [35, 36]. При гіпотиреозі свербіж найімовірніше обумовлений сухістю шкіри. Пацієнти з первинним гіперпаратиреозом нерідко скаржаться на наявність свербежу [37]. Патофізіологія свербежу при первинному гіперпаратиреозі є досі невідомою. У таких пацієнтів часто спостерігається дефіцит вітаміну D і мінералів (цинку та ін.), що, можливо, призводить до ХС.

Дефіцит заліза часто асоційований зі свербежем [38], механізм якого невідомий. Надлишок заліза (при гемохроматозі) може спричинювати ХС [39, 40].

Свербіж при злоякісних новоутвореннях

Деякі злоякісні новоутворення, у тому числі пухлини, захворювання кісткового мозку, лімфопроліферативні порушення, можуть супроводжуватись свербежем. Окрім токсичних продуктів, що продукуються самою пухлиною, в основі механізму виникнення свербежу лежать алергічні реакції на сполуки, що вивільнюються, а також безпосереднє ушкодження мозку або нервів (при пухлинах мозку) [8, 41]. При справжній поліцитемії на свербіж скаржаться понад 50% пацієнтів [42, 43]. Аквагенний свербіж, що супроводжується відчуттям стягнутості шкіри і виникає після контакту з водою, є характерною, але не обов'язковою ознакою. Припускають, що свербіж спричинюють високі рівні гістаміну, який вивільнюється збільшеною кількістю базофільних гранулоцитів [44]. Це особливо виражене у пацієнтів зі справжньою поліцитемією, в яких спостерігається мутація JAK2 617V [45].

Свербіж при ходжкінській лімфомі часто починається з нижніх кінцівок і є найбільш вираженим вночі, надалі швидко стає генералізованим. Деякі чинники, такі як секреція лейкопептидаз і брадикініну, вивільнення гістаміну, а також підвищені рівні IgE з накопиченням в шкірі, можуть сприяти виникненню свербежу при лімфомі [46]. У пацієнтів з карциноїдним синдромом може спостерігатися свербіж, гіперемія, діарея та кардіальні симптоми [47].

Свербіж при інфекційних захворюваннях

Деякі генералізовані інфекційні захворювання супроводжуються свербежем. Більше того, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть розвиватись папульозні висипання зі свербежем або еозинофільний фолікуліт. Ця патологія легко виявляється при огляді та гістологічному дослідженні шкіри і має високу позитивну прогностичну цінність [48, 49].

Має бути встановлено, чи зумовлює токсокарозна інфекція виникнення свербежу у значної кількості пацієнтів [50].

Свербіж при неврологічних захворюваннях

Множинний склероз, інфаркт мозку, а також пухлини мозку рідко супроводжуються свербежем [51, 52]. Локалізований свербіж свідчить про такі неврологічні причини, як стиснення периферійних або центральних сенсорних нервів. Така етіологія локалізованого ХС може спостерігатись у пацієнтів з постгерпетичним свербежем, парестетичним спинним болем, брахіорадіальним свербежем, коли ймовірним є ушкодження спинного мозку [53–56].

ХС, зумовлений прийомом медикаментів

Майже будь-які ліки можуть спричинювати свербіж за участю різних патомеханізмів (табл. 1) [57].

Деякі препарати можуть спричинювати уртикарний або кореподібний висип, що виникають одночасно з гострим свербежем. Більше того, лікарські засоби, що зумовлюють гепатотоксичний ефект або холестаз, так само як і препарати, що призводять до ксерозу або мають фототоксичні властивості, можуть спричинювати ХС при нормальній шкірі [58]. Гідроксиетилкрохмаль, що застосовується для відновлення балансу рідини, може призводити до виникнення хронічного генералізованого або локального свербежу [59].

II. Свербіж у пацієнтів окремих категорій

ХС у осіб похилого віку

Щодо свербежу у осіб похилого віку була проведена незначна кількість досліджень. Вони характеризувались помилками вибірки та різнорідними кінцевими точками (захворювання шкіри зі свербежем або свербіж). За даними американського дослідження скарг пацієнтів похилого віку, з боку шкіри свербіж був найбільш частою і спостерігався у 29% випадків [60]. У дослідженні, проведеному в Туреччині за участю 4 099 пацієнтів похилого віку, було з'ясовано, що свербіж був найпоширенішим шкірним симптомом з частотою 11,5%. Цей показник був вищим у пацієнтів старше 85 років (19,5%), крім того, свербіж був вираженішим у зимовий період року (12,8%) [61]. У тайському дослідженні захворювання, що супроводжувались свербежем, були найчастішою скаргою на патологію шкіри серед осіб похилого віку (41%), тоді як ксероз виявився найчастішою патологією (38,9%) серед 149 пацієнтів похилого віку [62]. Точний механізм виникнення ХС у пацієнтів похилого віку не встановлений. Вікові патофізіологічні зміни шкіри, зниження функції рогового шару, ксероз шкіри, супутні захворювання та поліпрагмазія – все це відіграє роль у розвитку ХС у зазначеної категорії пацієнтів [63].

ХС у вагітних

Епідеміологічні дослідження, які б вивчали поширеність ХС у вагітних, не проводились. Свербіж є провідним дерматологічним симптомом у вагітних; за оцінками, його частота становить близько 18% [64]. Свербіж може виступати основним симптомом специфічних дерматозів вагітності, таких як поліморфний дерматоз вагітних, пемфігоїд вагітних, внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВХВ), атопічні висипання у вагітних, а також може спостерігатися при інших дерматозах, які випадково співпали з вагітністю або передували їй [64–67]. Поліморфний дерматоз вагітних є одним

Таблиця 1. Медичні препарати, які можуть спричинювати або підтримувати ХС (без висипань)

Клас препаратів	Діючі речовини
Інгібітори АПФ	Каптоприл, еналаприл, лізиноприл
Антиаритмічні препарати	Аміодарон, дизопірамід, флекаїнід
Антибіотики	Амоксицилін, ампіцилін, цефотаксим, цефтріаксон, хлорамфенікол, ципрофлоксацин, кларитроміцин, кліндаміцин, котримоксазол, еритроміцин, гентаміцин, метронідазол, міноциклін, офлоксацин, пеніцилін, тетрациклін
Антидепресанти	Амітриптилін, циталопрам, кломіпрамін, дезіпрамін, доксепін, флуоксетин, флувоксамін, іміпрамін, літій, мапротилін, міртазапін, нортриптилін, пароксетин, сертралін
Протидіабетичні препарати	Глімепірид, метформін, толбутамід
Антигіпертензивні препарати	Клонідин, доксазоцин, гідралазин, метилдопа, міноксидил, празозин, резерпін
Протисудомні препарати	Карбамазепін, клоназепам, габапентин, ламотриджин, фенобарбітал, фенітоїн, топірамат, вальпроєва кислота
Протизапальні препарати	Ацетилсаліцилова кислота, целекоксиб, диклофенак, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, напроксен, піроксикам
Антагоністи ангіотензину II	Ірбесартан, телмісартан, валсартан
β-блокатори	Ацебутолол, атенолол, бісопролол, метопролол, надолол, піндолол, пропранолол
Бронходилататори, муколітики, стимулятори дихання	Амінофілін, доксапрам, іпратропію бромід, сальметерол, тербуталін
Антагоністи кальцію	Амлодипін, дилтіазем, фелодипін, ісрадипін, ніфедипін, німодипін, нісолдипін, верапаміл
Діуретики	Амілорид, фуросемід, гідрохлортіазид, спіронолактон, тріамтерен
Гормони	Кломіфен, даназол, оральні контрацептиви, естрогени, прогестерон, стероїди, тестостерон та його похідні, тамоксифен
Імуносупресивні препарати	Циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат, мікофенолат мофетилу, такролімус (до 36%), талідомід
Гіполіпідемічні препарати	Клофібрат, фенофібрат, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин
Нейролептики	Хлорпромазин, галоперидол, рисперидон
Плазмозамінники, засоби, що впливають на кровоносні судини	Гідроксиетилкрохмаль, пентоксифілін
Транквілізатори	Алпразолам, хлордіазепоксид, лоразепам, оксазепам, празепам
Урикостатики	Алопуринол, колхіцин, пробенецид, тіопронін

з найпоширеніших дерматозів вагітності і реєструється у 1 зі 160 вагітних. Тоді як пемфігоїд вагітних, поліморфний дерматоз вагітних і ВХВ зазвичай розвиваються у пізні терміни вагітності, атопічні висипання у вагітних у 75% випадків дебютують раніше третього триместру [1, 65].

ВХВ характеризується інтенсивним свербежем без будь-яких первинних уражень шкіри, вторинні ураження шкіри розвиваються внаслідок розчухувань. Патологія частіше зустрічається серед північно-американських індійців у Чілі (27,6%) і Болівії (13,8%), що обумовлене етнічною схильністю, а також аліментарними чинниками [68, 69]. Наразі частота ВХВ зменшилась у обох країнах, у Чілі, наприклад, до 14%. Дана патологія є більш поширеною серед вагітних старших вікових груп, а також при багатоплідній вагітності, наявності в анамнезі холестазу, внаслідок прийому оральних контрацептивів, а також у зимовий період року. Жителі скандинавських та балтійських країн також вражаються частіше (1–2%). У Західній Європі та Північній Америці ВХВ спостерігається у 0,4–1% вагітних [68–70].

Застосування місцевих або системних лікарських засобів визначається етіологією, стадією процесу, а також станом шкіри. Через можливий вплив на плід лікування свербежу у вагітних потребує зваженого підходу з урахуванням виправданості терапії щодо тяжкості основного захворювання, необхідно обирати найбезпечніший доступний метод лікування. При тяжких і генералізованих формах ХС може виникнути необхідність у застосуванні системних засобів: системних глюкокортикостероїдів (ГКС), певних антигістамінних препаратів (АГП), фототерапії (UVA).

ХС у дітей

Епідеміологічні дослідження з вивчення поширеності ХС у дітей не проводились [1, 64]. Диференційний діагноз ХС у дітей проводиться з низкою захворювань [64], переважно з АД. Кумулятивна захворюваність на АД у розвинених країнах коливається в межах 5–22%. У ході німецького інтервенційного дослідження з АД (The German Atopic Dermatitis Intervention Study; GADIS) було продемонстровано суттєву кореляцію між інтенсивністю свербежу та тяжкістю АД і порушеннями сну [71, 72]. У норвезькому поперечному популяційному дослідженні з анкетуванням у дорослих поширеність свербежу становила 8,8%. Свербіж асоціювався з психічними розладами, статтю, соціально-демографічними чинниками, астмою, ринокон'юнктивітом і екземою [73]. Легкий та помірний свербіж може супроводжувати акне [74, 75].

Дослідження щодо системних причин ХС у дітей не проводились. Припускають, що системними причинами ХС у дітей є переважно генетичні або системні захворювання, такі як атрезія або гіпоплазія жовчних протоків, синдром сімейної гіпербілірубінемії, полікістоз нирок. Медикаметозний свербіж без специфічних уражень шкіри у дітей спостерігається рідко [1]. Лікарські препарати, що найчастіше асоціюються з ХС у дорослих, у дітей відіграють меншу роль, що обумовлене їх обмеженим застосуванням у дитячому віці.

Щодо лікування, необхідно пам'ятати, що засоби для місцевої терапії у дітей можуть спричинювати інтоксикацію внаслідок іншого співвідношення між об'ємом тіла та площею його поверхні. Крім того, потрібно враховувати вік дитини, з якого можна призначати відповідний препарат. ГКС слабкої (клас 1, 2) та середньої (клас 3) сили можуть призначатися пацієнтам дитячого віку. Топічні імуномодулятори застосовуються у дітей з АД та свербежем з 2-річного віку, проте в деяких європейських країнах застосування, наприклад, пімекролімусу дозволено дітям старше 3 міс. Капсаїцин для місцевого застосування

не призначають дітям молодше 10 років. Системні препарати необхідно призначати в адаптованих до дитячого віку дозах. Фототерапія призначається з обережністю, враховуючи можливе віддалене фотоураження шкіри.

Діагностика

Анамнез, огляд пацієнта, клінічні ознаки свербежу

Збір анамнезу та ретельне обстеження пацієнта є принципово важливими під час першого візиту, оскільки є основою для оцінки інтенсивності свербежу, часу його появи, динаміки, характеру, локалізації, тригерних чинників, а також причин виникнення на думку пацієнта. Особливу увагу необхідно приділяти обставинам, що передували свербежу або супроводжували його початок (наприклад свербіж після прийому ванни). Також необхідно враховувати засоби, що полегшують свербіж, наприклад користування щіткою. Це полегшує інтерпретацію клінічних знахідок, таких як відсутність вторинних ушкоджень шкіри в середній частині спини, так званий «знак метелика»), що є реультатом того, що пацієнт не може дістати до цієї ділянки руками і розчухати її. Важливим є встановлення захворювань, що існували до появи свербежу, а також алергічних реакцій, атопічного діатезу, медикаментів, що вживалися (див. табл. 1). Багато корисної інформації можна отримати завдяки опитувальникам. Відсутні специфічні клінічні ознаки захворювань, що супроводжуються свербежем [76], але настороженість щодо наступних аспектів анамнезу та клінічних ознак може допомогти при встановленні причини свербежу:

- при ураженні декількох членів сім'ї необхідно розглянути можливість корости або інших паразитарних захворювань;
- важливим є встановлення зв'язку між виникненням свербежу та певною діяльністю. Наприклад, свербіж, що виникає під час фізичного навантаження, може свідчити про холінергічний свербіж, це явище поширене у пацієнтів з АД та легкими формами холінергічного свербежу. Свербіж, що виникає при охолодженні шкіри після прийому ванни, має наводити на думку про аквагенну його природу. Він може асоціюватись зі справжньою поліцитемією або мієлодиспластичним синдромом, тому періодично необхідно проводити скринінг на ці захворювання;
- генералізований свербіж у нічний час, що супроводжується ознобом, стомлюваністю, а також «В»-симптомами (втрата маси тіла, лихоманка, пітливість у нічний час) підвищує ймовірність захворювання Ходжкіна;
- соматоформний свербіж рідко призводить до порушень сну, тоді як більшість інших його форм спричинюють прокидання в нічний час;
- сезонний свербіж часто представлений у вигляді «зимового свербежу», який також може бути проявом свербежу осіб похилого віку внаслідок розвитку ксерозу шкіри та астеатозної екземи.

При з'ясуванні анамнезу необхідно завжди з'ясовувати всі лікарські препарати, які вживає або вживав пацієнт, а також інфузії та переливання крові. Інтенсивний свербіж може призводити до виражених фізіологічних порушень. Цей факт не має бути недооціненим терапевтом, який повинен вжити всіх необхідних заходів. ХС може супроводжуватись розладами поведінки та порушенням соціальної та трудової діяльності [77]. У таких випадках виникає потреба в психологічній консультації. ХС з екскоріаціями у деяких випадках прогресує і призводить до того, що пацієнт наносить ушкодження самому собі, що може бути зумовлене наявністю психічних захворювань, наприклад галюцинаторного марення. Такі пацієнти мають бути оглянуті психіатром і в разі необхідності отримувати відповідне лікування. Жодна психологічна причина свербежу не має встановлюватись без консультації психіатра.

Обстеження пацієнтів зі свербежем має охоплювати ретельний огляд всього шкірного покриву, у тому числі слизових оболонок, скальпу, волосся, нігтів, аногенітальної ділянки. Локалізація первинних і вторинних уражень шкіри має враховуватися у комплексі зі шкірними симптомами системних захворювань. Терапевтичний огляд має охоплювати пальпацію печінки, нирок, селезінки та лімфатичних вузлів.

Немає стандартизованого методу описання свербежу. Відчуття свербежу значною мірою залежить від зовнішніх та внутрішніх змін, що може бути обумовлене відчуттям втоми, занепокоєння, стресом. Опитувальники містять інформацію, яку надають самі пацієнти щодо різних аспектів ХС. На сьогодні немає стандартизованих анкет, проте вони мають надавати інформацію щодо прогнозу для пацієнта, лікувальної перспективи та потреби у визначенні різноманітних показників клінічних досліджень. Було розроблено декілька опитувальників на різних мовах для різних захворювань, що супроводжуються свербежем, проте остаточний опитувальник не створено.

Необхідні додаткові методи для кращої оцінки різних параметрів ХС і оптимізації ведення хворих. З цією метою було створено спеціальну групу, в яку увійшли члени IFSI, що мала визначити, які з психометричних параметрів ХС є найбільш доцільними для його оцінки [78]. Інтенсивність свербежу зазвичай оцінюють за шкалами (візуальна аналогова шкала (ВАШ) або кількісна шкала оцінки) [79, 80]. При застосуванні ВАШ використовується 10-бальна шкала, представлена у вигляді графіка. Проте ці методи часто не дають змогу враховувати частоту виникнення свербежу впродовж дня. Для пацієнтів з тяжким СНГ може бути корисним ведення щоденника з метою більш чіткого встановлення симптомів.

Список літератури – у редакції.
Закінчення – в наступному номері.

Реферативний огляд статті «European Guideline on Chronic Pruritus» підготувала ***Євгенія Канівець***

Інформаційний матеріал підготовлений за підтримки ТМ «Академія алергології ЦЕТРИН» компанії «Др. Редді'с Лабораторіс Лімітед»

®

АКАДЕМІЯ АЛЕРГОЛОГІЇ ЦЕТРИН

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 симпозіумах 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

Ⓟ

Выдержка из инструкции по медицинскому применению

DR.REDDY'S

ЦЕТРИН таблетки (CETRINE tablets), Dr. Reddy's
Состав и форма выпуска: *табл. п/плен. оболочкой 10 мг блистер, № 20, 30*
Цетиризина гидрохлорид, 10 мг
№ UA/6789/02/01 от 01.02.2013 №77

Фармакологические свойства: *Цетиризин – конкурентный антагонист гистамина, метаболит гидроксизина, блокирует H_1-рецепторы гистамина. Оказывает противоаллергическое, противозудное и противоэкссудативное действие, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на «поздней» стадии аллергической реакции, снижает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, предупреждает развитие отека ткани. Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, снижает гистамин-индуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести.*

Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. Начало действия после однократного применения 10 мг цетиризина отмечают через 20 мин (у 50% пациентов) и через 60 мин (у 95% пациентов), продолжительность действия превышает 24 ч. На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается. После прекращения лечения действие сохраняется до 3 сут.

Быстро всасывается в пищеварительном тракте, после приема внутрь Cmax достигается в течение 1 ч. Биодоступность цетиризина при приеме в форме таблеток и сиропа одинакова. Употребление пищи не влияет на полноту всасывания, но удлиняет период достижения Cmax. В незначительных количествах метаболизируется в печени путем О-дезалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов, метаболизирующихся в печени при участии системы цитохрома Р450). Не кумулирует, 2/3 препарата выводится в неизмененном виде с мочой и около 10% — с калом. Системный клиренс — 53 мл/мин. T½ у взрослых — 7–10 ч; у детей в возрасте 6–12 лет — 6 ч; 2–6 лет — 5 ч.

Показания: *назальные симптомы сезонного и хронического аллергического ринита (ринорея, зуд в носу, чихание); неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом. Зуд, крапивница различных типов, включая идиопатическую крапивницу.*

Применение: *таблетки применять внутрь, независимо от употребления пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Взрослые и дети в возрасте старше 6 лет — 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Возможна начальная доза 5 мг (½ таблетки) в зависимости от тяжести симптомов заболевания и эффективности лечения. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 20 мг.*

Пациентам пожилого возраста при нормальной функции почек коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек (умеренной и тяжелой степени) дозы следует подбирать индивидуально.

Особые указания

Побочные эффекты: *Цетрин в рекомендуемых дозах обычно хорошо переносится пациентами. Детальная информация в инструкции по медицинскому применению.*

Некоторые фармакокинетические показатели H_1-антигистаминных препаратов II поколения, не метаболизируемых (или с низким метаболизмом) [по материалам: Simons F.E. Advances in H_1-antihistamines. N. Engl. J. Med. 2004, v. 18, p. 2203–2217; Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolasrin in humans. Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, v. 18, p. 399–411].

Соединение	T_{max} (часы)	$T_{до\ эфф}$ (часы)	$T_{эфф}$ (часы)	$T_{1/2}$ (часы)	$V_{распр}$ (л/кг)	Связ. БП (%)	Основной путь выведения	Доза для взрослых
Цетиризин	**1,0±0,5**	**1**	**24**	**7–11**	**0,5**	**>95**	**с мочой**	**10 мг/сут**
Фексофенадин	2,6	2	24	14,4	5,6	60–70	с желчью	120–180 мг/сут
Мизоластин*	1,5	1	24	12,9	1,2	>95	с мочой	10 мг/сут
Левоцетиризин	0,8±0,5	1	24	7±1,5	0,4	>95	с мочой	5 мг/сут
Дезлоратадин**	1–3	2	24	27	ок. 49	82–87	с мочой	5 мг/сут

Примечание: *T_{max} – время от момента приема препарата внутрь до достижения максимальной концентрации в плазме крови; $T_{до\ эфф}$ – время до проявления противогистаминного действия; $T_{1/2}$ – полупериод элиминации; $V_{распр}$ – объем распределения; Связ. БП – связывание с белками плазмы; *в Украине не зарегистрирован; **конечный метаболит – фармакологически неактивный 3-гидроксидезлоратадин.*

Цетиризин демонстрирует уникальные структурные характеристики по сравнению с другими H_1-антагонистами II поколения. Преимуществами малого объема распределения лекарственного средства являются минимальный риск дозозависимого токсичного действия на клетки и органы, минимальная вариабельность выраженности терапевтического эффекта у разных индивидов, низкий уровень нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами, отсутствие аккумуляции в сердце или печени [J-P. Tillement. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Paris XII, Paris, France].

Реклама лекарственного средства, которая размещается в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, или материалах, которые распространяются на специализированных мероприятиях на медицинскую тематику. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди's Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197.

8ЦЕ-19/03/2015- OTC

Ⓟ

С.М. Пухлик, *д.м.н., професор, зав. кафедри,*
І.В. Дєдикова
кафедра оториноларингології
Одеський національний медичний університет

Д.м.н., професор
С.М. Пухлик

Хірургічне лікування стійкої обструкції порожнини носа у пацієнтів з алергічним ринітом

До хронічної обструкції порожнини носа можуть призвести такі стани: скривлення носової перетинки (СНП), вазомоторний та персистуючий алергічний риніт (АР), поліпозний риносинусит, медикаментозний риніт, доброякісні і злоякісні пухлини носа та пазух та ін. Гостра обструкція порожнини носа частіше зустрічається при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ) та інтермітуючому АР.

Частота СНП при профілактичних оглядах населення становить 68% (Пискунов С.З. и соавт., 2004). Багато авторів стверджує, що вазомоторний риніт має кожна третя людина на планеті, і з кожним роком частота цієї патології неухильно зростає (Лопатин А.С., 2005; Заболотний Д.І., Крук М.Б., 2013). Частота реєстрації АР становить від 18 до 38%, а серед дитячого населення – більше 40% (Заболотний Д.І. та співавт., 2005; Мищенко Н., 2013; Wahn U. et al., 2009). У структурі ЛОР-патології частка поліпозного риносинуситу становить 5–25% (Попович В.І., 2012.). Якщо провести нескладний математичний аналіз наведенних цифр, а також підключити власний досвід кожного фахівця, стає очевидним, що приблизно 40% хворих мають дві і більше причин порушення носового дихання.

Саме по собі майже кожне захворювання вазомоторної та запальної природи може мати легкі і середньотяжкі ступені перебігу або компенсовані і субкомпенсовані механізми регулювання патологічного процесу. СНП також може бути з порушенням і без порушення носового дихання. Отже, питання, який саме і якою мірою стан носових структур впливає на порушення носового дихання у даного конкретного пацієнта, стає надзвичайно актуальним.

СНП вважають морфологічним дефектом порожнини носа, а інші стани – більш-менш функціональними порушеннями носового дихання (окрім, звісно, пухлин носа і пазух). Відсоток неефективного лікування хворих з порушенням носового дихання з поєднаною патологією носа збільшується, якщо акцент у лікувані зміщується на хірургічну корекцію анатомічного дефекту як на найбільш очевидний момент, а також якщо хірургічна корекція виноситься на перше місце у часовому аспекті.

Метою нашого дослідження було визначення тактики хірургічної корекції носової перетинки у пацієнтів з її викривленням, які хворі на алергічний і вазомоторній риніт, а також підвищення позитивного ефекту від хірургічного лікування за умов передопераційної підготовки таких пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

135 пацієнтів з СНП, АР з вазомоторним компонентом були поділені на 3 групи: 1-ша група – 44 пацієнти (22 жінки і 22 чоловіка віком від 21 до 45 років), які лікувалися в першу чергу шляхом хірургічної корекції СНП; 2-га група – 52 пацієнти (28 жінок і 24 чоловіка віком від 18 до 42 років); і 3-тя група – 39 пацієнтів (17 жінок і 22 чоловіка віком від 18 до 52 років), яким перед планованим хірургічним лікуванням пропонувалося

проведення алерген-специфічної діагностики з метою виконання елімінаційних заходів та протиалергічної терапії на тлі поступового припинення використання місцевих дегонгестантів. Але пацієтам 2-ї групи не вдалося уникнути застосування місцевих судинозвужувальних крапель, а пацієнти 3-ї групи не менше ніж півтора місяця до планованого хірургічного втручання не користувалися ними. Зауважимо, що до участі в дослідженні не допускалися пацієнти зі складними травматичними СНП та справжньою гіпертрофією нижніх носових раковин.

Для встановлення діагнозу використовували такі ***методи дослідження***: скарги, анамнез, огляд за допомогою ендоскопічної техніки, риноманометрію, шкірні (приктест) або лабораторні (імунотермістометрія) методи алерген-специфічної діагностики. Особливу увагу приділяли визначенню вазомоторного компоненту. Під час збору анамнезу акцентували увагу на наявності в молодому віці або в теперішній час симптомів вегето-судинної дистонії, вираженого перемежування закладенності носа, більш утрудненого носового дихання в горизонтальному положенні та менш утрудненого – при фізичному навантаженні. Також не ігнорували факт використання місцевих дегонгестантів і розцінювали його як доведення наявності вазомоторного компоненту якщо не в минулому, то в теперешній час.

Припинення контакту з алергеном досягалося застосуванням носового душу та елімінацією причинного алергену. ***Протиалергічна терапія*** проводилась за допомогою атигістамінних препаратів II покоління та топічних кортикостероїдів. У разі неможливості елімінаціїї причинного алергену (наприклад, домашній пил, пилкові алергени) проводилася алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ). У разі лікування цілорічного АР оперативне втручання відкладали на 3–6 міс з метою виконання операції тоді, коли пацієнт прийматиме підтримувальну дозу алергену. Якщо АСІТ проводили пилковими алергенами, то час хірургічного втручання додатково корегувався періодом пилкування причинних рослин: операція не виконувалася в період гострих явищ алергічного запалення.

Хірургічне лікування охоплювало різні модифікації часткової резекції носової перетинки та підслизової резекції носових раковин. Через 3 тиж після оперативного втручання до лікування пацієнтів 1-ї групи додавалася протиалергічна терапія. Крім того, всім пацієнтам 1-ї та 2-ї груп вдалося припинити використання судинозвужувальних крапель. Найчастіше, не звертаючи увагу на післяопераційний набряк, це вдавалося завдяки значному зменшенню розмірів нижніх носових раковин після вазотомії. На наш погляд, для пацієнтів, які не могли відмовитись від місцевих дегонгестантів раніше, кращого часу, ніж післяопераційний період, не знайти.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняння результатів лікування у різних групах проводили на інтраопераційному етапі, через 2 тиж і через 2 міс після хірургічного лікування. Слід відмітити, що 12 з 39 (30,8%) пацієнтів 3-ї групи після проведення консервативної терапії з відмовою від місцевих дегонгестантів не потребували корекції носової перетинки. Цей факт був підтверджений риноманометричним дослідженням у динаміці. Інтраопераційні особливості оцінювали за двома критеріями: крововтрата та інтраопераційне пошкодження слизової оболонки носової перетинки. Через 2 тиж звертали увагу на процес загоєння та відновлення носового дихання. Через 2 міс остаточно оцінювали повноцінність носового дихання. Отримані результати представлені в таблиці.

Отже, пацієнтів, у яких крововтрата перевищувала 200 мл, у групі хворих, які лікувалися передусім хірургічним способом, було в 1,5 разу більше, ніж хворих, у яких перед операцією діагностували і лікували АР (при $p<0,05$), і в 5 разів більше, ніж хворих, які перед операцією контролювали АР та відмовилися від місцевих дегонгестантів (при $p<0,01$).

Пацієнтів з інтраопераційними розривами слизової оболонки носової перетинки, які лікувалися передусім хірургічним способом, дещо більше, ніж хворих, які перед операцією діагностували і лікували АР, але різниця недостовірна ($p>0,05$). Пацієнтів з інтраопераційними розривами слизової оболонки носової перетинки, які лікувалися передусім хірургічним способом, в 4,3 разу більше, ніж хворих, які перед операцією контролювали АР та відмовилися від місцевих дегонгестантів (при $p<0,01$). Різниця між перебігом хірургічного втручання серед різних групп досліджуваних представлена на рис. 1.

При порівняльному аналізі стану загоєння через 2 тиж після хірургічного втручання виявилось, що відсоток пацієнтів з повільним загоєнням у групі хворих, які лікувалися передусім хірургічним способом, дещо вищий (45,5%), ніж серед хворих, у яких перед операцією діагностували і лікували АР (40,4%), але різниця не суттєва ($p>0,05$). Відсоток пацієнтів з повільним загоєнням серед хворих, які перед операцією контролювали АР та відмовилися від місцевих дегонгестантів, у 4 рази менший, ніж серед пацієнтів, які лікувалися передусім хірургічним способом ($p<0,01$).

Недостатнє відновлення носового дихання через 2 тиж після хірургічного лікування в 1,5 разу частіше

Результати хірургічного лікування хворих з поєднаною патологією носа в залежності від передопераційної тактики

Групи	Інтраопераційні особливості		Через 2 тиж після хірургічного лікування		Через 2 міс після хірургічного лікування
	Крововтрата більше 200 мл	Пошкодження слизової оболонки перетинки	В'яле загоєння	Недостатнє відновлення носового дихання	Недостатнє відновлення носового дихання
1-ша група, n=44	25 (56,8%)	7 (15,9%)	20 (45,5%)	24 (54,5%)	22 (50%)
2-га група, n=52	20 (38,4%) $P_{1-2}<0,05$	6 (11,5%) $P_{1-2}>0,05$	21 (40,4%) $P_{1-2}>0,05$	20 (38,5%) $P_{1-2}<0,05$	11 (21,2%) $P_{1-2}<0,05$
3-тя група, n=27	3 (11,1%) $P_{1-3}<0,01$	1 (3,7%) $P_{1-3}<0,01$	3 (11,1%) $P_{1-3}<0,01$	6 (22,2%) $P_{1-3}<0,05$	2 (7,4%) $P_{1-3}<0,01$

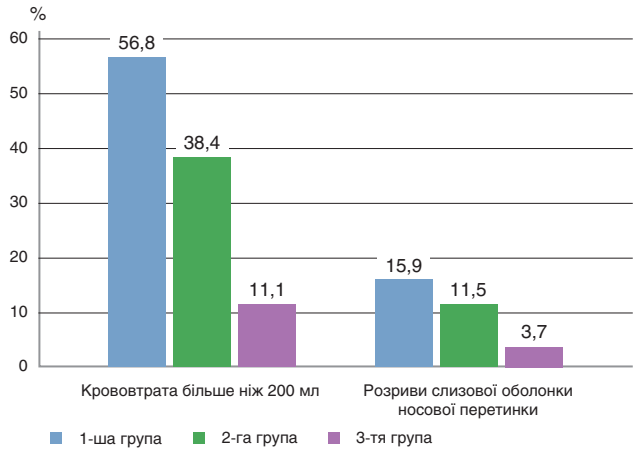


Рис. 1. Структура деяких інтраопераційних особливостей серед різних груп порівняння

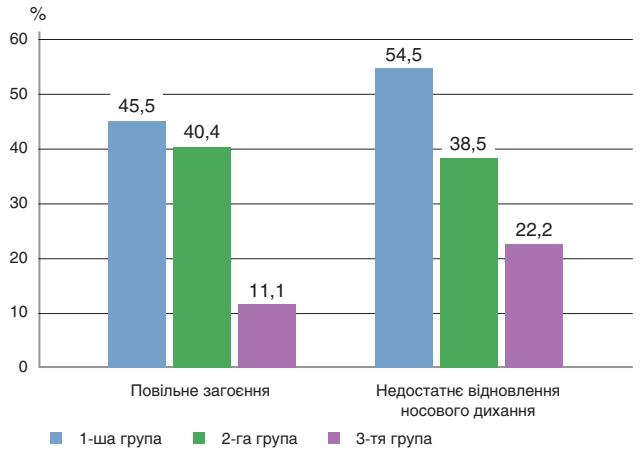


Рис. 2. Структура процесів загоєння та відновлення носового дихання через 2 тиж після хірургічного лікування серед різних груп порівняння

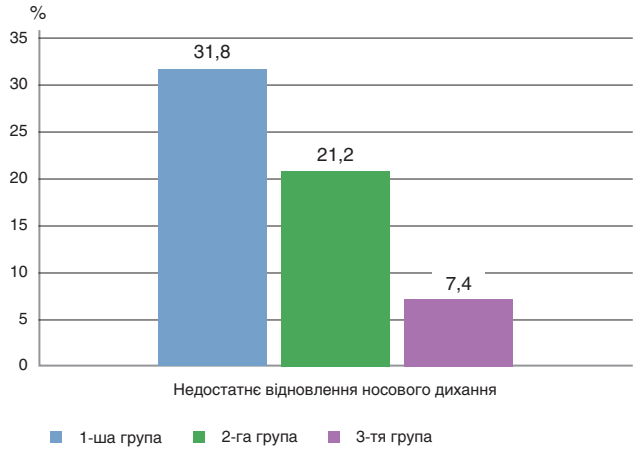


Рис. 3. Структура показника відновлення носового дихання через 2 міс після лікування серед різних груп порівняння

спостерігали у пацієнтів, які лікувалися передусім хірургічним способом, ніж у хворих, у яких перед операцією діагностували і лікували АР, і майже в 2,5 разу частіше, ніж у тих, хто перед операцією контролював АР та відмовився від місцевих дегонгестантів ($p<0,05$). Різниця в загоєнні та відновленні носового дихання через 2 тиж після хірургічного лікування серед різних груп пацієнтів представлена на рис. 2.

Нарешті, відсоток пацієнтів з недостатнім відновленням носового дихання через 2 міс після хірургічного лікування (згідно зі скаргами і даними риноманометрії) з групи хворих, які лікувалися передусім хірургічним способом, в 1,5 разу перевищує показники групи, в якої перед операцією діагностували і лікували АР ($p<0,05$). Недостатнє відновлення носового дихання серед хворих, які перед операцією контролювали АР та відмовилися від місцевих дегонгестантів, спостерігали в 4,3 разу менше, ніж у групі, де хворі лікувалися передусім хірургічним способом, що показало високу ступінь вірогідності ($p<0,01$). Різниця між ступенем відновлення носового дихання через 2 міс після лікування серед різних груп пацієнтів представлена на рис. 3.

Висновки

1. 30,8% пацієнтів з СНП, АР з вазомоторним компонентом, які перед пропонованим хірургічним втручанням контролювали алергічний процес (елімінація причинного алергену, протиалергічна фармакотерапія і/чи АСІТ) та відмовилися від місцевих дегонгестантів, уникнули оперативного лікування.
2. Результати першочергового хірургічного втручання при СНП з порушенням носового дихання на тлі АР з вазомоторним компонентом в 5 разів більш несприятливі, ніж за умов зняття запального та набрякового процесів у порожнині носа перед операцією.
3. Схильність до інтраопераційних розривів слизової оболонки носової перетинки достовірно вища серед пацієнтів з поєднаною патологією носової порожнини, яким протиалергічна терапія або відмова від інтраназальних деконгестантів була проведена в післяопераційний період.
4. Використання місцевих дегонгестантів перед септотомією і вазотомією достовірно збільшують ризик більшої крововтрати під час операції, а також повільного загоєння і незадовільного відновлення носового дихання.
5. Усім пацієнтам з СНП з порушенням носового дихання та анамнезом, що обтяжений алергічними захворюваннями або підозрою на них (сумнівний спадковий алергологічний анамнез), необхідно проводити передопераційну алерген-специфічну діагностику з метою елімінації причинного алергену та протиалергічної терапії або АСІТ.

Література

1. Заболотний Д.І., Пухлик Б.М., Заболотна Д.Д. Специфічна імунотерапія алергенами – оптимальний метод лікування при атопічних алергічних захворюваннях // Мистецтво лікування. – 2005. – № 7 (23). – С. 92–95.
2. Заболотний Д.І., Крук М.М. Ендоскопія глоткового отвору слухової труби у хворих на інтермітуючий та персистуючий алергічний риніт // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – № 6. – С. 45–49.
3. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизмы действия, клиническое применение и побочные эффекты / А.С. Лопатин // Российская ринология. – 2007. – № 1. – С. 43–48.
4. Мищенко Н. Лечение аллергического ринита: разносторонний взгляд на междисциплинарную проблему // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – № 4. – С. 73–79.
5. Пискунов С.З. Морфо-функциональные особенности слизистой оболочки полости носа, развивающиеся при искривлении носовой перегородки / С.З. Пискунов, О.Ю. Мезенцева // Рос. оториноларингология. – 2004. – № 2. – С. 90–92.
6. Попович В.І. Хірургічне втручання та периопераційна терапія при аспіриновому назальному поліпозі // Ринологія. – 2012. – № 2. – С. 48–58.
7. Wahn U., Tabar A., Kuna P. et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in allergic conjunctivitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 123. – P. 160–166.

Вельмишановні колеги!

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

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

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

Програмні питання, які буде розглянуто на конференції:

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

В межах конференції буде проведено:

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

Також передбачаються стендові доповіді на другий день конференції.

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

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

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

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

Контактні телефони:

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

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

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

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

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

®

Л.В. Кузнецова, *д.м.н., професор,*
Е.В. Гюллінг, *д.м.н., професор,*
В.І. Літус, *д.м.н., професор,*
А.М. Пілецький, *д.м.н., професор*
кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Д.м.н., професор
Л.В. Кузнецова

30 років з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика: історичний нарис

Кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології була заснована в 1985 р. за допомогою ректора академії Віталія Миколайовича Гиріна. Першим її завідувачем став член-кореспондент АМН та НАН України, д.м.н., професор Едуард Вальтерович Гюллінг – відомий вчений-імунолог, який вперше в Україні та Росії проводив наукові дослідження та клінічну апробацію багатьох імуномодулюючих препаратів.

Зав. кафедри Едуард Вальтерович Гюллінг

За його участю розроблені клінічні показання для лікування вілозеном, тимогеном, преформованими природними факторами – дециметрово-хвильове (ДМХ) випромінювання, яке використовується в лікуванні та профілактиці полінозу. Розроблено цілу низку препаратів, які почали використовувати як імуномодулюючі (мірамістин, карбюлоза).

У зв'язку з від'їздом професора Е.В. Гюллінга в 1997 р. кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології стала курсом імунології та алергології при кафедрі сімейної медицини, а завідувачем курсом стала к.м.н., доцент Л.В. Кузнецова.

Перший випуск

Співробітники кафедри (в 1-му ряду зліва направо): М.І. Шулежко, В.І. Літус, Л.В. Кузнецова, зав. кафедри Е.В. Гюллінг

Виїзний цикл у м. Донецьк: Е.В. Гюллінг, Л.В. Кузнецова, В.І. Літус, Г.П. Кравчук

В 2001 р. курс клінічної імунології та алергології був приєднаний до складу кафедри медичної генетики (зав. кафедри – член-кор. НАМН України, професор Н.Г. Горовенко), яка була перейменована в кафедру медичної генетики, клінічної імунології та алергології.

У квітні 2005 р. кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології стала самостійною, завідувачем кафедри була призначена д.м.н., професор Л.В. Кузнецова. Нині кафедра є опорною для вузів післядипломної освіти з чотирьох дисциплін: клінічна імунологія, лабораторна імунологія, імунологія та алергологія.

Основна база кафедри знаходиться в Міській клінічній лікарні № 8, головним лікарем якої є д.м.н., професор А.М. Пілецький, який за сумісництвом обіймає посаду професора кафедри. На базі лікарні знаходяться 2 алергологічних відділення та консультативно-діагностичне відділення Київського міського алергологічного центру, завідувачем якого є д.м.н., професор Л.І. Романюк, яка також обіймає посаду професора кафедри.

Кафедра має ще декілька навчально-лікувально-діагностичних баз: ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, відділ імунології, завідувачем якого є д.біол.н., професор Т.І. Гавриленко, яка за сумісництвом обіймає посаду професора кафедри; ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», директором якої є асистент кафедри О.П. Назаренко; Київська міська клінічна лікарня № 1; Київський міський центр клінічної імунології, директором якого є к.м.н., доцент кафедри О.В. Назар.

Вперше в Європі на базі кафедри «Клініки імунології та алергології «Форпост» з 2014 р. під егідою Міжнародного мережевого університету молекулярної алергології та імунології відкрита Міжнародна школа з молекулярної алергології та імунології (УШМАІ). На цих базах, які мають сучасну апаратуру, проводять практичні заняття з клінічної та лабораторної імунології.

За час існування кафедри розроблено програми, тестові завдання зі спеціалізації, тематичного удосконалення та передатестаційного циклу за фахом: клінічна імунологія, лабораторна імунологія, імунологія та алергологія. Вперше в Україні написана програма циклу тематичного удосконалення «Застосування методів гірудотерапії в медичній практиці», що дає можливість лікарям професійно займатися лікуванням медичними п'явками, препаратами з п'явок та гірудину; програма циклу тематичного удосконалення з вивчення методів молекулярної діагностики «Фадіотоп», що дає можливість алергологам проводити моніторинг для виявлення мажорних та мінорних алергенів та лікувати алергічні захворювання на сучасному обладнанні.

Написані навчальні підручники та посібники: «Алергологія», «Клінічна та лабораторна імунологія», «Імунологія», «Гірудотерапія», «Клінічна імунологія та

Основна база – лікарня № 8

База клініки імунології та алергології «Форпост»

алергологія»; ***10 монографій:*** «Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці», «Система імунітету за умов мікромеркуріалізму та його корекції», «Анафілаксія» та ін.; ***15 методичних рекомендацій:*** «Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії», «Оцінка антигістамінних лікарських засобів при лікуванні хворих на алергодерматози» та ін.

Наукова діяльність кафедри позначилась захистом 20 кандидатських та 4 докторських дисертацій, написанням понад тисячі наукових праць у фахових збірниках та виданнях, 367 раціоналізаторськими пропозиціями, 12 авторськими свідоцтвами, 2 патентами. За останні роки захищено 5 кандидатських дисертацій, 3 – докторських, готуються до захисту ще 2 кандидатських дисертацій та 1 — докторської.

За останні 2 роки на кафедрі пройшли навчання лікарі-курсанти (414 осіб), курсанти суміжних кафедр (874 особи) та лікарі-інтерни (545 осіб).

Співробітники кафедри брали участь у роботі науково-практичних конференцій, з'їздів алергологів та імунологів як в Україні, так і за кордоном. Співробітники кафедри виступають на телебаченні, радіо та в інших засобах масової інформації.

Співробітники кафедри здійснюють курацію міського алергологічного центру, консультують хворих алерговідділень Міської клінічної лікарні № 8, проводять лікування та курацію воїнів АТО на базі клініки «Форпост». Ними розробляються та застосовуються нові сучасні методи лікування та діагностики алергічних захворювань.

На кафедрі працюють три кандидати медичних наук, чотири доктора медичних наук і один доктор біологічних наук (5 професорів). Співробітники кафедри є членами редколегій багатьох медичних журналів. Вже впродовж 10 років проводяться регіональні тематичні конференції з міжнародною участю. Учасникам конференції обов'язково видаються реєстрові сертифікати, надається можливість друкування тез та статей, участі в стендових доповідях та майстер-класах.

Професор Л.В. Кузнецова є Головним позаштатним спеціалістом дорослої мережі з імунології Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної

НМАПО ім. П.Л. Шупика

адміністрації (ДОЗ КОДА), а також Головним консультантом з клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія».

Професор Л.І. Романюк є головним позаштатним фахівцем зі спеціальності «Алергологія» в м. Київ.

Доцент Л.С. Осипова – Головний позаштатний спеціаліст з імунології УОЗ ДУС.

Доцент О.В. Назар багато років був Головним позаштатним спеціалістом дорослої мережі з імунології ГУОЗ та МОЗ м. Київ.

Професор Л.В. Кузнецова є членом спеціалізованої вченої ради Д 11.600.04 при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького. Професор Л.В. Кузнецова та професор В.І. Літус є членами спеціалізованої вченої ради для захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) наук за спеціальностями 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, 14.01.25 – судова медицина і 14.01.39 – клінічна лабораторна діагностика при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Співробітники кафедри є членами Європейського товариства імунологів та алергологів.

Співробітники кафедри бажають всім мешканцям України миру, добра, любові, здоров'я та можливості творчої та плідної роботи!

Т.Р. Уманець,[1] *д.м.н., Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча алергологія»,*
О.Г. Шадрін,[1] *д.м.н., професор, зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»,*
В.А. Клименко,[2] *д.м.н., зав. кафедри пропедевтики педіатрії № 2,*
С.Л. Няньковський,[3] *д.м.н., професор, зав. кафедри педіатрії,*
О.М. Ащеулов,[2] *кафедра пропедевтики педіатрії № 2,*
О.С. Няньковська,[3] *д.м.н., доцент кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти*

Д.м.н.
Т.Р. Уманець

Д.м.н.
В.А. Клименко

Д.м.н., професор
С.Л. Няньковський

DRACMA – основне міжнародне керівництво щодо визначення сучасної стратегії та тактики ведення хворих з алергією до білків коров'ячого молока

(до обговорення основних положень настанов)

В умовах реформування охорони здоров'я особливої уваги заслуговує створення протоколів надання медичної допомоги при найпоширеніших хворобах на засадах доказової медицини.

З 2014 р. за ініціативою трьох громадських медичних асоціацій України (Алергологів, Дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Імунологів, алергологів та імунореабілітологів) та за підтримки МОЗ України розпочата робота з розробки ***Протоколів щодо ведення хворих з алергією до коров'ячого молока*** . Робочою групою створено настанови на основі керівництва Всесвітньої організації алергологів «Діагностика та раціональні дії проти алергії до коров'ячого молока» (World Allergy Organization; WAO) – Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; DRACMA). Основні положення керівництва DRACMA представлені у даній публікації для ознайомлення медичної спільноти та широкого обговорення.

Керівництво DRACMA створено групою експертів WAO під керівництвом Alessandro Fiocchi та Holger Schünemann, опубліковано у журналі WAO Journal (April 2010, p. 57–161); складається з 19 розділів та 4 додатків, що охоплюють основні теоретичні та практичні аспекти проблеми.

Підхід до вирішення проблеми алергії до білків коров'ячого молока (БКМ) у попередні десять років був вельми суперечливим [1, 2], тому керівництво, що розроблено на підставі узагальнення попередніх досягнень, містить перегляд низки питань діагностики та лікування [3–8].

У 2008 р. спеціальний комітет з харчової алергії WAO визначив алергію до БКМ як область, що потребує обґрунтування якісними клінічними дослідженнями. Створення керівництва DRACMA – відповідь на цю потребу. Укладачами та рецензентами були алергологи, педіатри, гастроентерологи, дерматологи, епідеміологи, дієтологи, нутриціологи та пацієнти – представники алергологічних організацій.

Керівництво призначене для лікарів практичної ланки медицини як доказова база, науковцям — для

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ. [2]Харківський національний медичний університет.
[3]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.

визначення сучасних напрямів досліджень та як інтерактивний контент для співпраці національних та міжнародних наукових товариств. У кінцевому рахунку, DRACMA присвячена пацієнтам, особливо молодшого віку, чий стан може бути поліпшено завдяки постійним колективним зусиллям, інтерактивним дискусіям та навчанню.

Термінологія

Побічні реакції після вживання коров'ячого молока можуть виникнути у будь-якому віці, починаючи з народження, і навіть серед дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні. Але не всі такі реакції мають алергічну природу. Перегляд номенклатури алергічних захворювань було здійснено в Європі у 2001 р. [9] і пізніше схвалено WAO [10]. Згідно з номенклатурою, термін «гіперчутливість до молока» охоплює поняття неалергічної гіперчутливості («інтолерантність») та алергічної гіперчутливості («алергія на коров'яче молоко»), в патогенезі якої є активація імунного механізму. У DRACMA термін «алергія» використовується згідно з визначенням WAO: «Алергія – це реакція гіперчутливості, яка обумовлена специфічними імунними механізмами».

У більшості дітей алергія до БКМ може бути IgE-опосередкованою і проявлятися фенотипічно атопічним дерматитом (АД), алергічним ринітом (АР) та/або бронхіальною астмою (БА). У пацієнтів, що мають IgE-незалежну алергію (ймовірно, клітинно-опосередкований тип), алергія до БКМ представлена в основному шлунково-кишковими розладами.

Основні положення керівництва стали результатом обміркованої думки всієї експертної групи. Для створення рекомендацій використовувався підхід GRADE [11–16].

Незалежною командою з членів робочої групи GRADE було проведено пошуки з конкретних клінічних питань у пошукових базах NCBI PubMed, EMBASE, UKCRN (the UK Clinical Research Network Portfolio Database), WHO ICTRP (the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform), mRCT (the metaRegister of Controlled Trials), The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science, Google Scholar. Були включені дослідження, опубліковані до вересня 2009 р., та розроблені GRADE профілі для клінічних питань на основі систематичних оглядів. Якість фактів оцінювалася на основі методологічних критеріїв GRADE системи і класифікувалася як «висока», «помірна», «низька» або «дуже низька» [17].

Члени робочої групи DRACMA розглянули доказову базу щодо вирішення окремих питань та розробили рекомендації, що включають в себе розгляд якості доказів, переваги, недоліки та вартість [18, 19]. Коли враховували вартість і витрати ресурсів, брали до уваги регіональні особливості системи охорони здоров'я. Для окремих пацієнтів вартість може не бути проблемою, якщо стратегія лікування надається зі зниженою ціною або безкоштовно. Лікарі і пацієнти повинні розглянути свої місцеві фінансові особливості при інтерпретації цих вказівок [20].

Експерти DRACMA класифікували рекомендації як «суттєві» або «несуттєві». Сила рекомендацій залежить від балансу між усіма бажаними і небажаними ефектами від втручання, якості наявних даних, цінностей і переваг, вартості (використання ресурсів). У цілому, чим вище якість доказовості, тим більше вірогідність того, що рекомендація є суттєвою. Суттєві рекомендації, які грунтуються на низькій або дуже низькій якості доказів, рідкісні, але вірогідні [21]. Для суттєвих рекомендацій використовують слово «рекомендуємо», для несуттєвих рекомендацій – «пропонуємо».

Як використовувати рекомендації DRACMA

Основні положення DRACMA не створені для нав'язування стандартів медичної допомоги для окремих країн і юрисдикцій. Вони мають забезпечити основу раціональних рішень для клініцистів і їх пацієнтів з алергією до БКМ. Лікарі, пацієнти, комітети, інші зацікавлені особи або суди не повинні розглядати ці рекомендації як диктування. Суттєві рекомендації, засновані на високоякісних доказах, застосовуватимуться для більшості пацієнтів, але, за будь-яких обставин, вони не можуть поширюватися на всіх пацієнтів. Жодні рекомендації не можуть взяти до уваги всі унікальні та індивідуальні особливості кожної клінічної ситуації. Тому ніхто не повинен застосувати рекомендації від DRACMA в угоду моді або беззаперечно слідувати їм.

Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, О.М. Ащеулов, О.С. Няньковська

Епідеміологія алергії до білків коров'ячого молока

Приблизно 11–26 млн мешканців Європи страждають на харчову алергію (ХА) [1]. Якщо цю розповсюдженість перераховувати на кількість жителів планети (6 659 040 000 [2]), то ХА зустрічається у 220–520 млн людей та становить глобальну світову проблему здоров'я. Є дослідження стосовно особливостей перебігу та поширеності БА, алергічного ринокон'юнктивіту та екземи у дітей [3], але відсутні якісні наукові роботи щодо епідеміології ХА. Проблема ускладнюється тим фактом, що скарги пацієнта на наявність ХА не завжди у реальності є ХА. Повідомлення про випадки ХА значно перевищують частоту, коли алергія підтверджується у подвійних сліпих дослідженнях.

У 1980-х роках частота ХА серед дітей раннього віку, згідно з опитуванням матерів, становила від 17 [4] до 27,5% [5]. Тридцять відсотків матерів відмічали наявність ХА у них або членів їх сімей [6]. У наступній декаді

в Британському дослідженні, де застосовано опитувальник, випадки ХА було виявлено у 19,9% [7].

З середини 1990-х років розпочато порівняння кількості повідомлень про наявність ХА, що виявлена при опитуванні батьків, з випадками, коли діагноз підтверджено провокаційною пробою. Встановлено, що, згідно з повідомленнями, частота ХА становить 12,4–25%, але діагноз підтверджено лише в 1,5–3,5% випадків [8, 9]. Подальші дослідження підтвердили, що розповсюдженість ХА в популяції, що підтверджена провокаційними тестами, становить 2,3–3,6% [10, 11]. Також лише у невеликої кількості суб'єктів алергія була підтверджена позитивним прик-тестом з тими алергенами, алергія на які виявлена при опитуванні [12].

Таким чином, коли розглядається питання епідеміології ХА, розрізняють 2 аспекти проблеми:

1. Розповсюдженість ХА згідно з опитуванням пацієнтів. Насправді у більшості цих хворих алергії немає, але ці статистичні дані важливі для усвідомлення масштабів проблеми та організації медичної допомоги [13].

2. Реальну розповсюдженість ХА, що підтверджена позитивним провокаційним тестом.

ХА частіше зустрічається в дитячій популяції. Згідно з даними мультицентрового дослідження (Японія), розповсюдженість алергії до БКМ у новонароджених становить 0,21%, а серед дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні (менше 1 000 г) – 0,35% [14].

ХА частіше спостерігається у дітей раннього віку (5–8%) в порівнянні з дорослими (1–2%) [15–17].

Проспективне дослідження 480 новонароджених протягом 3 років у США виявило наявність алергії до БКМ при опитуванні батьків у 28%, але підтверджена провокаційними тестами алергія була лише у 8% з появою протягом перших двох років у 2,27–2,5% [18, 19].

Схожі дані отримані в Європейському дослідженні з залученням 44 000 телефонних контактів. При опитуванні у 5 млн респондентів (частіше жінок) виявлено алергію до БКМ. Відмічені значні національні відмінності в поширеності ХА: від 13,8% в Греції до 52,3% у Фінляндії. У цьому дослідженні молоко виявилось найбільш частим алергеном для дітей (38,5% усіх опитуваних) та було на другому місці у дорослих (26%) [20].

При опитуванні батьків 600 дітей віком до 4 років алергію виявлено у 18 пацієнтів (3%) [21]. Реакції на молоко відмічали у 2% дітей без візингу та у 16%, що мали візинг [22].

Проведено метааналіз досліджень [23], що вивчали розповсюдженість алергії упродовж останніх 20 років методом опитування у дошкільнят [24–34], дітей шкільного віку (5–16 років) [35–39] та підлітків [40–46]. Розповсюдженість виявилася від 1 до 17,5% у дошкільнят, від 1 до 13,5% – у школярів та від 1 до 4% – у підлітків. Ці дані важливі для планування медичної та діагностичної служб, але не відображають справжню поширеність алергії.

Сенсибілізація до БКМ

R.J. Rona [47] на підставі метааналізу 7 досліджень встановлено розповсюдженість сенсибілізації до БКМ: 0,5–2% – у дошкільнят, 0,5% – у дітей віком 5–16 років та менше 0,5% – у дорослих.

У когортному дослідженні 543 дітей від народження до 3 років (острів Уайт) сенсибілізацію до БКМ виявлено у 2 (0,37%) дітей віком 12 міс, у 5 (0,92%) – 2 років та у 3 (0,55%) – трьохрічних дітей [48].

У Німецькому мультицентровому дослідженні алергії 1 314 дітей перебували під спостереженням від народження до 13 років. Серед них у 273 дітей визначали специфічні IgE до БКМ у віці 2, 5, 7 та 10 років. Встановлено прогресивне зменшення поширеності сенсибілізації з віком: від 4% у дітей 2 років до менше 1% у віці 10 років [49].

Епідеміологія алергії до БКМ, що підтверджена провокаційним тестом

За останні 10 років було виконано 5 досліджень, що відповідають високому рівню доказовості первинних даних, де алергія до БКМ підтверджена провокаційним тестом:

- у Данії когорта 1 749 новонароджених перебувала під спостереженням до 12-місячного віку. Алергія встановлена у 39 (2,22%) дітей [50], серед яких у 60% спостерігали гастроінтестинальні симптоми (ГІС); у 50–60% – ураження шкіри; у 20–30% – респіраторні симптоми та у 9% – анафілаксію. Серед дітей на грудному вигодовуванні алергію виявлено у 0,5% [51, 52];
- у Фінляндії 6 209 новонароджених перебували під спостереженням протягом 15 міс, алергію до БКМ виявлено в 1,9% – підтверджена подвійним сліпим плацебо-контрольованим провокаційним тестом;
- у Норвегії 193 недоношених та 416 доношених новонароджених перебували під спостереженням до 6-місячного віку – алергію до БКМ діагностовано у 4,9% (27 з 555) дітей [53];
- на острові Уайт (Велика Британія) когорта з 969 новонароджених перебувала під спостереженням протягом 12 міс – алергію до БКМ діагностовано у 21 (2,16%) дітей, серед яких лише 2 (0,21%) пацієнти мали IgE-залежну алергію [54];
- у Нідерландах 1 158 дітей досліджували проспективно протягом 12 міс. З 18,2% дітей, що мали підозру на алергію до БКМ, діагноз підтверджено позитивними елімінаційним та провокаційним тестами у 2,24% (26 з 211) дітей [55].

Подібні дослідження також були виконані у Північній Європі та Іспанії, але методології досліджень розрізнялись, оральний провокаційний тест (ОПТ) не був стандартизований. Враховуючи дані проблеми, для встановлення істинної розповсюдженості алергії до БКМ Європейською комісією в 2005 р. розпочато проект EuroPrevall Project (www.europrevall.org), що включає 60 організацій – дослідні інститути, організації пацієнтів, підприємства харчової індустрії в Європі, Росії, Гані, Індії та Китаї. У дослідження залучені діти та дорослі. Діагностика алергії проводиться подвійним сліпим плацебо-контрольованим тестом [56]. Дослідження має вирішити питання реальної поширеності алергії до БКМ.

Клінічні прояви алергії до БКМ

У Данії серед когорти новонароджених, що перебували під спостереженням, у 60% виявлено ГІС, у 50–60% – ураження шкіри, у 20–30% – респіраторні симптоми та у 9% – анафілаксію [57, 58].

У Норвегії в дітей грудного віку алергія клінічно маніфестувала больовим синдромом (48%), ГІС (32%), респіраторними проблемами (27%) та АД (4,5%) [59].

У когорті хворих з Фінляндії алергія клінічно проявлялась кропив'янкою (45,76%), АД (89,83%), блюванням і/або діареєю (51,69%), респіраторними симптомами (30,50%) та анафілаксією (2,54%) [60]. Східні прояви виявлено при проведенні ОПТ: кропив'янка (51,69%), АД (44,06%), блювання та/або діарея (20,33%), респіраторні симптоми (15,25%) та анафілаксія (0,84%) [61].

У Британському дослідженні при проведенні ОПТ виявлено: екзему (33 %), діарею (33 %), блювання (23,8 %) та уртикарії у 2 дітей [62].

У дітей з Нідерландів з алергією до БКМ ГІС мали місце у 50%, шкірні – у 31%, респіраторні – 19% пацієнтів [63].

Таким чином, алергія до БКМ маніфестує: ГІС – у 32–60%, симптомами з боку шкіри – у 4,5–90%, анафілаксією – у 0,8–9% хворих. Респіраторні скарги (у томі числі БА) не є рідкісними.

Алергія до БКМ при різних нозологічних формах

При розгляді поширеності алергії до БКМ в літературі обговорюється питання і з іншої точки зору – зокрема, розповсюдженість у різних клінічних ситуаціях.

Так, позитивний специфічний IgE до БКМ виявлено у 3% серед 2 184 дітей віком 13–24 міс, що страждали на АД [64].

Серед 59 немовлят на грудному вигодовуванні, що страждали на АД середньої тяжкості, позитивний шкірний прик-тест відмічено у 5 (8,5%) дітей [65].

Серед дітей з АД середньої тяжкості, що консультовані дерматологом, позитивний прик-тест до БКМ виявлено в 16% випадків [66].

Серед дітей з АД, середній вік яких становив 17,6 міс, у 37% (20/54) діагностовано алергію до БКМ. За даними дослідників, кожен третій пацієнт з АД має алергію до БКМ, з іншого боку, до 40–50% дітей віком до 1 року з алергією до БКМ мають АД [67].

Серед 90 дітей з IgE-залежною ХА у 17 виявлено алергію до БКМ [68].

Стосовно інших нозологічних форм, у проспективному дослідженні, де аналізували дані Британського педіатричного наглядового центру (British Pediatric Surveillance Unit), серед 13 млн дітей Англії та Ірландії виявлено 229 випадків госпіталізації з приводу ХА (заявлено 176 лікарями з 133 відділень), що становило розповсюдженість на рівні 0,89 на 100 тис. дітей на рік. Серед тригерів ХА молоко посіло 3-тє місце (10% пацієнтів) після арахісу (21%) та лісового горіха (16%) [69].

У Великій Британії серед 13 млн дітей віком до 16 років за останні 10 років зафіксовано 8 дитячих смертей через анафілаксію (поширеність 0,006 на 100 тис. дітей віком до 15 років на рік), у 4 з яких молоко було причинним алергеном [70].

Зміна поширеності алергії до БКМ з часом

Не дивлячись на велику кількість різноманітних досліджень щодо епідеміології алергії до БКМ, немає даних щодо зміни поширеності з часом [71].

Ми маємо лише дослідження тенденцій розповсюдженості ХА. Так, англійські дослідники встановили підвищення частоти госпіталізацій на 1 млн популяції з 1990 по 2004 р. з приводу анафілаксії – з 5 до 26; з приводу ХА – з 5 до 26: з приводу ХА у дітей – з 16 до 107 [72]. Розповсюдженість екземи також зросла з 13% у 1991 р. до 16% у 2003 р. [73].

Географічні тенденції в епідеміології алергії до БКМ

Немає вірогідної інформації щодо різниці розповсюдженості алергії до БКМ в різних регіонах світу. Найбільш вірогідна інформація є щодо Іспанії, країн Скандинавії, Великої Британії та Германії. Багато досліджень проведено в Італії, Австралії та Північній Америці, але незадовільної якості.

У табл. 1 відображено дані щодо розповсюдженості алергії до основних харчових алергенів у різних країнах [74].

Європейським дослідженням RedAll встановлено, що молоко є найбільш частим алергеном для дітей (38,5%) та другим за частотою для дорослих (26,2%) [75].

У Франції ХА при опитуванні встановлено у 29/182 школярів, серед яких в 11,9% випадків підозрювалась алергія до БКМ [76].

В метааналізі R.J. Rona молоко ідентифіковано як важливий алерген у дослідженнях, де алергія підтверджена провокаційним тестом, але після яйця та риби [77].

Важливо підкреслити наявність регіональних відмінностей у профілі ХА, що обумовлено особливостями експозиції харчових алергенів, засобами приготування їжі та культурними традиціями. Наприклад, в Ізраїлі кунжут є третім за частотою харчовим алергеном, що обумовлено його широким застосуванням. В Австралії «головним» алергеном серед підлітків є арахіс [78], а для дітей Іраку – коров'яче молоко [79]. Таким чином, у кожному регіоні найбільш репрезентативним є свій, «hand-made» алерген.

Висновки

На відміну від астми та риніту, немає вірогідних епідеміологічних досліджень стосовно ХА у дітей та дорослих. Підозра на алергію до БКМ виникає значно частіше, ніж підтверджується.

Повідомлення пацієнтів щодо випадків алергії до БКМ зустрічаються у 1–17,5, 1–13,5 та 1–4% випадків у дошкільнят, дітей віком 5–16 років та дорослих відповідно. Згідно з даними Німецького багатоцентрового дослідження алергії (German Multi-Centre Allergy Study), рівень специфічного IgE до молока прогресивно зменшується від 4% у дітей віком 2 років до менше 1% у дітей віком 10 років. Найнадійніші дані щодо епідеміології алергії до БКМ є ті, де алергія підтверджена провокаційними тестами. В Європі виконано 5 таких досліджень. Встановлена поширеність алергії до БКМ серед дітей грудного віку: 1,9% – у Фінляндії, 2,16% – на о.

Таблиця 1. Розповсюдженість трьох головних харчових алергенів у різних країнах

Країна	1-ше місце	2-ге місце	3-тє місце
США	Яйце	Коров'яче молоко	Арахіс
Німеччина	Яйце	Коров'яче молоко	Пшениця
Іспанія	Яйце	Коров'яче молоко	Риба
Швейцарія	Яйце	Коров'яче молоко	Арахіс
Ізраїль	Яйце	Коров'яче молоко	Кунжут
Японія	Яйце	Коров'яче молоко	Пшениця

Уайт, 2,22% – у Данії, 2,24% – у Нідерландах, 4,9% – у Норвегії.

У хворих з алергією до БКМ ГІС розвиваються в 32–60% випадків, ураження шкіри – в 5–90% та анафілаксія – в 0,8–9% випадків.

У кожної третьої дитини з АД алергія до БКМ підтверджується елімінаційною дієтою та провокаційною пробою. З іншого боку, 40–50% дітей грудного віку з алергією до БКМ страждають на АД.

Зараз у 10 європейських країнах проводиться масштабне епідеміологічне когортне дослідження, спонсором якого є Європейська комісія, щодо вивчення поширеності алергії до БКМ, підтвердженої ОПТ, та сенсибілізації до БКМ у дітей раннього віку.

Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, О.М. Ащеулов, О.С. Няньковська

Алергени білків коров'ячого молока

Молоко може бути причиною харчової гіперчутливості, що класифікується як алергія, або інтолерантність. Механізми інтолерантності є імунологічно незалежними і часто обумовлені дефіцитом ензимів: наприклад, лактозна інтолерантність внаслідок дефіциту β-галактозидази (лактази). Алергічні механізми можуть бути як IgE-обумовлені, так і пов'язані з іншими імунологічними механізмами (інші класи імуноглобулінів, імунні комплекси, клітинно-обумовлені реакції).

Хімічна характеристика алергенів

Коров'яче молоко містить декілька білків, кожен з яких може спричинювати алергічну реакцію у «чутливих» осіб. Деякі з цих білків розглядають як основні алергени, деякі – як незначні, а інші рідко або ніколи не були пов'язані з повідомленнями про алергічні реакції. Характеристику БКМ представлено в табл. 2 [1–3].

Раніше вважалось, що β-лактоглобулін (β-ЛГ) є найважливішим алергеном коров'ячого молока, тому що він відсутній у грудному молоці. Але дослідженнями останніх років доведено критичне значення й інших білків у етіології алергічних хвороб.

Важливе знання міжнародної номенклатури алергенів – саме за цією абревіатурою ми можемо знайти білок у переліку реактивів, досліджень лабораторії. У міжнародній номенклатурі алергени позначаються абревіатурою, що утворена від назви роду (скорочення до перших трьох літер) та виду (скорочення до однієї літери) згідно з таксономічною системою Ліннея та супроводжується арабською цифрою, що відображає хронологічний порядок, у якому алерген було ідентифіковано [4].

α-лактальбумін (Bos d 4)

α-лактальбумін (α-ЛА) є сироватковим протеїном, що належить до сімейства лізоцимів. α-ЛА – це

Таблиця 2. Характеристика БКМ

Фракції	Білок	Таксономічна назва алергену	Сумарна кількість,%	Вага, г/л	Молекулярна маса, kDa	Кількість амінокислот	Ізоелектрична точка
Казеїн		Bos d 8	80	~30			
	α_{s1}-казеїн		29	12–15	23,6	199	4,9–5,0
	α_{s2}-казеїн		8	3–4	25,2	207	5,2–5,4
	β-казеїн		27	9–11	24,0	209	5,1–5,4
	γ_1-казеїн				20,6	180	5,5
	γ_2-казеїн		6	1–2	11,8	104	6,4
	γ_3-казеїн				11,6	102	5,8
	к-казеїн		10	3–4	19	169	5,4–5,6
Сироваткові білки			20	~5			
	α-лактальбумін	Bos d 4	5	1–1,5	14,2	123	4,8
	β-лактоглобулін	Bos d 5	10	3–4	18,3	162	5,3
	Імуноглобулін	Bos d 7	3	0,6–1	160,0	–	–
	Бичачий сироватковий альбумін	Bos d 6	1	0,1–0,4	67,0	583	4,9–5,1
	Лактоферин		Сліди	0,09	800,0	703	8,7

регуляторна субодиниця лактозної синтази, і, маючи можливість змінювати субстратну специфічність галактозил-трансферази в молочній залозі, робить глюкозу хорошим акцепторним субстратом для цього ферменту та дає змогу лактозній синтазі синтезувати лактозу [5, 6]. α-ЛА виробляється у молочній залозі та був виявлений у всіх видах молока аналізованих дотепер.

α-ЛА містить 8 груп цистеїну, кожна з яких утворює внутрішні дисульфідні зв'язки, і 4 триптофанові залишки. Він містить високоспоріднені вузли зв'язування кальцію, які стабілізують його вторинну структуру. Дані щодо ролі α-ЛА в розвитку алергії є суперечливими: як етіологічний чинник алергії до БКМ він відмічений у 0–80% випадків [7]. Ця різнорідність даних, ймовірно, пов'язана з використанням різних методів оцінки сенсибілізації до α-ЛА (шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE, імуноблотинг та ін.).

β-ЛГ (Bos d 5)

β-ЛГ є найпоширенішим сироватковим БКМ. Він міститься в молоці багатьох ссавців, але відсутній у грудному молоці. β-ЛГ належить до ліпокалінового сімейства алергенів і синтезується молочною залозою ссавців. Його функція досконало не вивчена. Вважається, що він може бути залучений до транспорту ретинолу, з яким легко зв'язується [8]. β-ЛГ містить 2 внутрішні дисульфідні зв'язки та одну вільну SH-групу. У фізіологічних умовах β-ЛГ існує у вигляді рівноважної суміші мономерів та димерів, але, згідно з його ізоелектричною точкою, димери можуть бути об'єднані в октамери. Існує 2 головні ізоформи цього білка в коров'ячому молоці: генетичні варіанти A і B, які відрізняються лише двома точковими мутаціями у 64 і 118 амінокислотах. Вважається, що β-ЛГ є найважливішим алергеном коров'ячого молока – алергічні реакції на нього відмічені в 13–76% випадків [9].

Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6)

Бичачий сироватковий альбумін (БСА) є основним сироватковим білком. Він може зв'язуватися з водою, жирними кислотами, гормонами, білірубіном, ліками, та іонами Ca, K, Na. Його основною функцією є регулювання колоїдного осмотичного тиску крові [10]. Третинна структура БСА є стабільною, його тривимірна форма добре описана в літературі. Цей білок, організований у 3 гомологічні домени, складається з 9 петель, пов'язаних 17 ковалентними дисульфідними містками. Більшість дисульфідних зв'язків добре захищені в ядрі білка та є недоступними для розчинників.

БСА бере участь не тільки в патогенезі алергії до БКМ, а й в алергічних реакціях на яловичину. БСА спричинював алергічні реакції негайного типу (набряк губ, кропив'янка, кашель, риніт) у дітей з алергією на яловичину, які отримували цей білок у ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження [11]. Поширеність сенсибілізації до БСА сягає 88%, у той час як клінічні симптоми спостерігають лише в 20% дітей [12].

Імуноглобуліни (Bos d 7)

Бичачі імуноглобуліни наявні в крові, тканинах і рідинах, таких як молоко. Основна частина бичачих імуноглобулінів – це IgG. Бичачі IgG рідко спричинюють клінічні симптоми алергії до БКМ [13].

Казеїни (Bos d 8)

Більшість казеїну знаходиться у колоїдному агрегатному стані (казеїнові міцели), і його біологічною функцією є транспортування фосфатів кальцію. Більше 90% вмісту кальцію знежиреного молока зв'язано з міцелами казеїну. Казеїни складаються з 4 різних білків (α_{s1}-, α_{s2}-, β- і κ-казеїн) з невеликою кількістю послідовних гомологічних ділянок. Інша група, γ-казеїн, яка наявна в дуже невеликій кількості в молоці, є продуктом протеолізу β-казеїну. Відмінністю всіх казеїнів є їх низька розчинність при pH=4,6.

Казеїни є складними білками з фосфатними групами, етерифікованими з серином. Казеїни не містять дисульфідних зв'язків, у той час як велика кількість залишків проліну зумовлює виражений вигин білкового ланцюга, який інгібує утворення щільної форми та визначає його вторинну структуру. Не зважаючи на невелику гомологічність між фракціями казеїну, часто спостерігається сенсибілізація до багатьох казеїнів. Це може пояснюватись перехресною сенсибілізацією через загальні або дуже схожі між собою епітопи [14]. Пацієнти майже завжди сенсибілізовані до α-казеїнів (100%) та κ-казеїну (91,7%) [15].

Перехресна реактивність між білками молока різних видів тварин

Перехресна реактивність виникає, коли два різні білки мають загальну частину амінокислотної послідовності (принаймні, послідовність, що містить епітопні домени) або коли їх тривимірна структура утворює 2 молекули з подібною зв'язувальною здатністю до конкретних антитіл. Взагалі, перехресна реактивність між білками різних ссавців відображає філогенетичні зв'язки між видами тварин та еволюційною цілісністю білків, які часто крос-реактивні [16, 17]. У табл. 3 показано схожість послідовностей (гомологічність), виражену у відсотках, між білками молока різних видів ссавців [18].

Найбільшу гомологічність відмічено у групи білків *Bos* (коров'ячого), *Ovis* (овечого) та *Capra* (козячого) молока, які належать до одного сімейства жуйних тварин *Bovidae*. Ці білки мають меншу структурну схожість з білками сімейств *Suidae* (свині), *Equidae* (кобили та ослиці), *Camelidae* (верблюди) та з грудним молоком. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить β-ЛГ.

Наочно схожість молока корів, кіз і овець продемонстровано на рисунку – моделі молока зроблені методом електрофорезу від різних видів ссавців. Білкові профілі молока кобил, ослиць і верблюдів мають значні відмінності.

Однак дослідження *in vitro* та теоретичні гіпотези не завжди співпадають з клінічними даними, які є досить суперечливими. Так, клінічне дослідження G. Freund (1996) у Франції показало, що 51 дитина з 55, що мали алергію до БКМ, толерантно переносили козяче молоко упродовж від 8 днів до 1 року [19]. Наступні дослідження показали, що пацієнти з алергією до БКМ не мають толерантності до козячого та овечого молока [20].

Крім того, є повідомлення про наявність алергії виключно на козяче та овече молоко, але не на коров'яче, – у 28 дітей старшого віку з тяжкими

Таблиця 3. Гомологічність білків молока ссавців (у відсотках по відношенню до БКМ)

Білок	Козяче	Овече	Кобиляче	Ослине	Верблюже	Жіноче
α-ЛА	95,1	97,2	72,4	71,5	69,7	73,9
β-ЛГ	94,4	93,9	59,4	56,9	Відсутня	Відсутня
Сироватковий альбумін		92,4	74,5	74,1	–	76,6
α_{S1}-казеїн	87,9	88,3	–	–	42,9	32,4
α_{S2}-казеїн	88,3	89,2	–	–	58,3	
β-казеїн	91,1	92,0	60,5	–	69,2	56,5
κ-казеїн	84,9	84,9	57,4	–	58,4	53,2

алергічними реакціями, у тому числі анафілаксією. У дослідженні S. Ah-Leung (2006) відмічено підвищені рівні IgE до казеїну козячого молока і відсутність сенсибілізації до казеїну коров'ячого молока [21]. Такі факти не поодинокі [22, 23]. Також описано серію клінічних випадків, коли дорослі пацієнти мали алергією на білки козячого молока, високі рівні специфічних IgE до α-ЛА козячого молока без алергії до БКМ [24].

Доведено, що молоко кобили та ослиці іноді корисне деяким пацієнтам [25–27], але не слід забувати про різні хімічні складові цього молока та про гігієнічний контроль. Такі самі міркування стосуються молока верблюдів (*Camellidae*), яке може бути альтернативою для пацієнтів з алергією до БКМ через незначну гомологічність послідовностей їх амінокислот з коров'ячим молоком та відсутність β-ЛГ [28].

Структурні модифікації та алергенність БКМ

Тривимірна структура більшості антигенних білків невідома навіть там, де амінокислотна послідовність точно визначена, оскільки їх структура не є незмінною та залежить від навколишнього середовища. Ця проблема має велике значення для білків молока, тому що їх організація є складною, і наявність казеїнових міцел робить дослідження складними. Важливими є структурні зміни, що відбуваються при травленні білків у травному тракті та при технологічних процесах, оскільки від цього залежить алергенний потенціал білків.

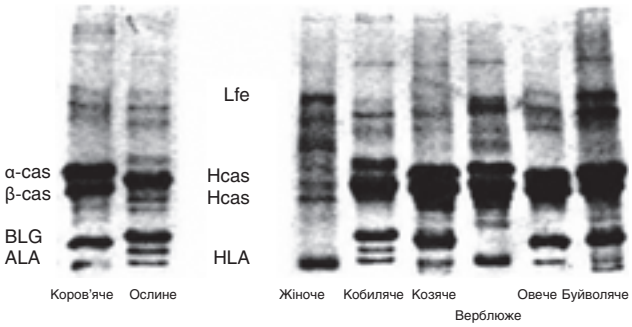
Травлення та алергенність БКМ

Харчові білки перетравлюються ферментами травного тракту, і, як правило, вважається, що білки, стійкіші до протеолізу, є більш потужними алергенами. Тим не менш, *in vitro* було доведено, що немає чіткого взаємозв'язку між травленням та алергією на білки [29].

Вважається, що казеїни легко перетравлюються, але в кислому середовищі (pH шлунку) білки коагулюють. Підкислення збільшує розчинність мінералів, тому кальцій і фосфор, що містяться в міцелах, поступово стають розчинними у водній фазі. Внаслідок цього міцели казеїну розпадаються, і казеїн випадає в осад.

Сироваткові білки більш розчинні у сольовому розчині, ніж казеїн, і, теоретично, вони мають легше перетравлюватися протеазами, які працюють у водному середовищі. Однак кореляція між розчинністю у воді і травленням не є лінійною. Наприклад, пепсин, трипсин і термолізин перетравлюють швидше казеїни, ніж сироваткові білки [30].

Хоча БСА дуже добре розчинний у воді і багатий на амінокислоти, що розбиваються шлунково-кишковими ферментами, це відносно стійкі білки до перетравлення. Деякі епітопи залишалися незмінними принаймні впродовж 60 хв після розщеплення БСА у пепсині. Його 9 петель підтримуються дисульфідними зв'язками, і це уповільнює фрагментацію білка до коротких пептидів з меншою антигенною активністю [31].



Електрофорез білків молока різних видів ссавців (WAO DRACMA Guidelines, 2010): H-cas – людський казеїн, HLA – людський лактальбумін, Lfe – людський лактоферин, α-cas – коров'ячий α-казеїн, β-cas – коров'ячий β-казеїн, BLG – коров'ячий β-ЛГ, ALA – α-ЛА

Нагрівання та алергенність білків

Зазвичай коров'яче молоко продається тільки після технологічної обробки, як правило, пастеризації (70–80 °C протягом 15–20 с), що знижує потенціал патогенного навантаження. Обробка ультрависокими температурами у поєднанні зі швидкісним нагріванням (вище 100 °C протягом декількох секунд) або випаровування, яке використовується для виробництва сухих дитячих сумішей, чинять низький вплив або взагалі не впливають на алергенний потенціал білків. Кип'ятіння молока протягом 10 хв знижує реакцію у пацієнтів, які реагують на БСА і β-ЛГ, але реакція на казеїни залишається незмінною [32].

Деякі автори заперечують зменшення алергенності білків після кип'ятіння: було встановлено агрегування нових білкових полімерів, здатних зв'язувати специфічні IgE. Після кип'ятіння БСА при 100 °C протягом 10 хв кількість димерних, тримерних та вищих полімерних форм збільшується, і всі вони зберігають здатність зв'язуватися з IgE [33, 34].

Крім того, при нагріванні можуть змінюватися тільки конформаційні епітопи з втратою здатності до зв'язування з конкретними IgE, в той час як послідовні епітопи зберігають алергенну активність навіть після

нагрівання [35]. Молоко містить обидва види епітопів, і хоча незначне зниження антигенності можна спостерігати з сироватковими білками, цього не спостерігається з казеїнами.

Інтенсивне нагрівання до 121 °C протягом 20 хв також спричинювало підвищення деяких алергенних властивостей БКМ [36]. Білки також можуть бути окислені під час промислової обробки, що призводить до утворення модифікованих амінокислотних залишків, особливо в β-ЛГ, які можуть бути відповідальні за розвиток нових імунореактивних структур [37].

Таким чином, збереження алергенної активності в молоці при нагріванні та кип'ятінні є клінічно доведеним фактом.

Технологічні методи модифікації алергенності БКМ

Єдиний метод зменшення алергенності білків – застосування промислових технологій. Гіпоалергенні формули отримують шляхом гідролізу та подальшої обробки – термічної, ультрафільтрації або застосування високого тиску.

Термообробка часто поєднується з протеолізом для зміни тривимірної структури білка. Однак теплова денатурація може призводити до утворення агрегатів з більшою стійкістю до гідролізу, як і у випадку з β-ЛГ [38].

Інший спосіб усунути антигенність полягає у використанні протеолізу в поєднанні з високим тиском. Різні автори показали підвищену фрагментацію β-ЛГ, якщо протеоліз відбувається після або під час застосування високого тиску [39].

Висновки

Головні алергени коров'ячого молока – сироваткові білки та казеїн. До сироваткових білків належать:

- α-ЛА (Bos d 4) – його роль у алергії до БКМ не визначено; поширеність алергічних реакцій на нього становить, за даними різних досліджень, від 0 до 80%;
- β-ЛГ (Bos d 5) – його кількість найбільша серед інших сироваткових протеїнів, що містяться в молоці багатьох ссавців, але відсутні у жіночому молоці. Від 13 до 76% пацієнтів реагують на цей білок;
- БСА (Bos d 6) – відповідає за перехресну алергію до яловичини; сенсибілізація до нього відмічена у 0–88% випадків, але алергічні симптоми – у 20% пацієнтів;
- бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) – рідко спричинюють клінічні симптоми алергії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з 4 різних фракцій (α_{s1}, α_{s2}, β, κ), які характеризуються незначною гомологією, але часто спричинюють загальну сенсибілізацію. Найчастіше пацієнти сенсибілізовані до α- (100%) та κ- (91,7%) казеїнів.

Молоко різних ссавців характеризується перехресною реактивністю. Найбільшу гомологічність відмічено у білків коров'ячого, овечого та козячого молока (ссавці одного сімейства жуйних тварин *Bovidae*). Меншу структурну схожість з БКМ мають білки молока тварин сімейств *Suidae* (свині), *Equidae* (кобили та ослиці), *Camelidae* (верблюди) та грудне молоко. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить Bos d 5.

Не встановлено чіткої залежності алергенності білків від травлення в травному тракті. Алергени молока зберігають біологічну активність навіть після кип'ятіння, пастеризації, обробки ультрависокими температурами, випаровування, що застосовуються при виробництві сухих молочних дитячих сумішей.

Для отримання гіпоалергенних сумішей застосовують екстенсивний гідроліз з наступною технологічною обробкою, такою як висока температура, ультрафільтрація та високий тиск. Зроблені спроби класифікації формул за ступенем фрагментації білка на формули з частковим та екстенсивним гідролізом, але немає угоди щодо критеріїв цієї класифікації. Доведено ефективність гідролізованих формул: вони широко використовуються як джерело білка для дітей з алергією до БКМ.

Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, Ю.В. Карпушенко,* О.М. Ащеулов, О.С. Няньковська

Патогенез алергії до білків коров'ячого молока

Набута імунологічна толерантність до зовнішніх алергенів є активним механізмом адаптивного імунітету, який опосередкований Т-хелперами I типу. У осіб з атопією схильність до синтезу IgE до БКМ підвищена, гомеостаз змінюється, і опасисті клітини можуть стати чутливими в будь-якій ділянці тіла і спричинювати тим самим симптоми в одному або кількох органах, які лікар визначає як алергію до БКМ [1]. Базове розуміння основ імунологічних механізмів розвитку алергії до БКМ є необхідним для діагностики та лікування.

Кишковий бар'єр

Імунна система слизової оболонки травного тракту має адаптуватися і бути в змозі розрізнити патогенні і нешкідливі антигени, реагувати на них відповідним чином, для того щоб захистити новонародженого від внутрішніх патогенів, бактерій-коменсалів і при цьому встановити толерантність до харчових алергенів. Це

**К.м.н., кафедра пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.*

важливе завдання здійснюється клітинами асоційованої з кишківником лімфоїдної тканини (gut-associated lymphoid tissue) – найбільшим органом імунної системи організму [2]. Численні дослідження свідчать про підвищений макромолекулярний транспорт через кишковий бар'єр у дітей з атопією [3, 4], що, як вважають, виникає внаслідок пошкодження слизової оболонки, індукованого локальною реакцією гіперчутливості до їжі [5]. Дослідження кишкової проникності для цукру (лактулоза/манітол) показали, що в дітей з атопією, що перебувають на грудному вигодовуванні, кишковий бар'єр функціонує краще, ніж у дітей на штучному вигодовуванні з використанням гіпоалергенної суміші [6].

Оральна толерантність

Слизова оболонка дає змогу нутрієнтам транспортуватися через кишечник до системного кровообігу, захищаючи від патогенів шляхом індукції імунної відповіді. Будь-яка регуляція імунної відповіді, що призводить до знешкодження антигенів, які потрапляють з їжею, називається оральною толерантністю [7]. У нормі лімфоцити зрілих лімфатичних вузлів стають гіпореактивними після оральної регуляції цих антигенів [8].

Молочні білки, які потрапляють з їжею, розпадаються, і їх конформаційні епітопи знищуються завдяки шлунковій кислоті та кишковим ензимам, в результаті чого імуногенні епітопи розпадаються. На моделях тварин було показано, що порушення процесу травлення може перешкоджати формуванню толерантності до молока і призводити до розвитку гіперчутливості. Коров'ячий сироватковий білок є імуногенним при введенні його мишам за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції, але пептичне травлення білка формує імунологічну толерантність [9].

Що відбувається зі слизовою оболонкою після дії антигену, вивчено недостатньо і залишається спірним. Взагалі, розвиток толерантності до молока розглядається як Th1-відповідь, яка, з одного боку, може запобігти шкідливій імунологічній реакції слизової оболонки, а з другого – сприяти негативній реакції в окремих випадках. Процес починається з контакту алергенів зі слизовою оболонкою кишечнику. Тут вони взаємодіють з Т- та В-клітинами слизової оболонки безпосередньо або через антиген-презентувальні клітини (АПК): макрофаги, дендритні клітини (ДК) або макрофаги (М-клітини). Т-клітинне розпізнавання антигену рецепторами залучає молекули головного комплексу гістосумісності (клас I та II АПК). Активовані Т- та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують спочатку через лімфатичну систему, а потім, через кровообіг, — у органи-мішені, а саме травний тракт, дихальну систему, шкіру, центральну нервову систему. Цей процес називають homing (повернення додому). Якщо толерантності не досягнуто, Т- та В-клітини активуються в homing-місцях при контакті зі специфічними харчовими антигенами та вивільнюють цитокіни, вазоактивні пептиди та антитіла, зумовлюючи запальну реакцію та клінічні прояви харчової гіперчутливості [10].

У цьому контексті ДК відіграють головну роль, розпізнаючи протеїни молока та мігруючи в мезентеріальні лімфатичні вузли, де вони регулюють CD4-Т-клітинну диференціацію. Первинні механізми, завдяки яким толерантність може бути опосередкована, охоплюють знищення алергену, анергію, супресію, «ігнорування» та апоптоз Т-клітин [11]. ***Баланс між толерантністю (супресією) та чутливістю залежить від декількох факторів:***

- генетичний фон;
- природа та доза антигену;
- частота вживання;
- вік при першій антигенній стимуляції;
- імунологічний стан організму;
- потрапляння антигену через грудне молоко та ін.

У дослідженні на гризунах доведено, що багаторазове введення харчового алергену в низьких дозах призводить до продукції регуляторних цитокінів (наприклад, трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), інтерлейкіну-10 (IL-10), IL-4), що частково секретуються CD4+-CD25-Т-регуляторними клітинами. Не зважаючи на потужний супресивний вплив оральних автоантигенів при їх застосуванні в експериментальних моделях автоімунних хвороб, при клінічних випробуваннях очікуваних позитивних результатів не отримали. Те саме можна сказати про алергію до БКМ [12].

У осіб з нормальною толерантністю системні та секреторні харчові IgA-антитіла взагалі відсутні [13]. Однак IgA слизової оболонки залишаються активними [14]. При обстеженні найбільша алергенна чутливість була помічена у пацієнтів зі зниженим рівнем IgA [15–17]. Значення IgM, IgG та підкласів IgG-антитіл (наприклад, IgG_4) в ХА менш зрозуміле і залишається спірним. Відомо, що молоко-специфічні IgM- і IgG-антитіла виробляються після першого або повторного вживання відносно великих доз білків молока як у здорової, так і схильної до алергії людини [18].

Таким чином, відсутність імунної відповіді на антигени молока (оральна толерантність) передбачає видалення або вимикання (анергія) реактивних антиген-специфічних Т-клітин та продукцію регуляторних Т-клітин, які пригнічують запальну відповідь на доброякісні антигени [19, 20].

Вроджений імунітет та розвиток толерантності

Вроджений імунітет спроможний змінювати адаптивну імунну відповідь до харчових протеїнів. У цьому процесі ДК відіграють головну роль [21]. До того ж, Toll-like рецептори (TLRs) напряму взаємодіють з клітинами вродженого імунітету. TLRs розпізнають харчові алергени та специфічні бактеріальні поверхневі маркери, так звані патогенасоційовані молекулярні патерни (PAMP) [22]. Проте, точні механізми, за допомогою яких TLRs впливають на Treg-відповідь, остаточно не вивчені. Регуляторні Т-клітини (Treg) беруть участь у контролі імунної відповіді на харчові антигени шляхом продукції толерогенних цитокінів, у тому числі IL-10, TGF-β [22, 23].

Кишкова мікробіота чинить різноманітний вплив на TLR та імунну відповідь. Кілька видів кишкових біфідобактерій сприяють толерогенності імунної відповіді. Тип гастроінтестинальної мікробіоти новонародженого є визначальним у цьому сенсі. Пробіотичний ефект комплексу олігосахаридів грудного молока стимулює створення біфідогенної флори, яка, в свою

чергу, індукує толерантність до їжі. Кілька пробіотичних бактеріальних штамів мають схожі властивості. Наприклад, *Lactobacillus paracasei* інгібують Th1 та Th2 і стимулюють CD4-Т-лімфоцити синтезувати TGF-β і IL-10, тобто індукують толерантність [24]. Виявилось, що зниження впливу інфекцій раннього дитинства та нешкідливих мікроорганізмів навколишнього середовища на організм сприяє підвищенню Т-клітинної дисрегуляції та розвитку автоімунних захворювань [25, 26].

Дисфункціональна толерантність

Вважається, що алергія до БКМ є результатом порушення розвитку нормальних толерогенних процесів або їх пізніх розладів. У випадку IgE-асоційованої алергії до БКМ дефіцит регулювання і поляризації специфічних ефекторних Т-клітин типу Th2 стимулюють В-клітини до утворення специфічних IgE [27, 28]. Не-IgE-асоційовані реакції можуть виникати через Th1-опосередковане запалення [29]. Дисфункція Treg-клітин визначена як фактор обох механізмів алергії [30]. Індукція толерантності в дітей, які «переростають» алергію до БКМ, також асоційована з функцією Treg-клітин [31, 32]. Багато досліджень орієнтовано на управління активністю ДК спеціалізованими АПК, важливими в програмуванні імунної відповіді, для стимуляції Treg-клітин та/або для зменшення Th1/Th2-дисбалансу, щоб сприяти розвитку толерантності до продуктів.

Вплив алергену та сенсибілізація

Зміни в кишечнику після впливу алергену є комплексними. Травлення [33] і приготування продукту [34, 35] змінює алергенність білків великої рогатої худоби незначною мірою. Білки, що не перетравилися та не були оброблені в просвіті кишечнику, контактують з імунною системою слизових оболонок різними шляхами. М-клітини, що розташовані в пейєрових бляшках, можуть захоплювати частинки антигенів та доставляти їх до субепітеліальних ДК. Розчинні антигени можуть проникати через епітелій трансклітинним або параклітинним шляхами та зустрічати Т-клітини або макрофаги в *lamina propria*. Білки, отримані з їжею, які не зазнали протеолізу в кишечнику, можуть потрапити в кишкові епітеліальні клітини, які можуть діяти як непрофесійні АПК і презентувати антиген «проінструктованим» Т-клітинам. Таким чином, харчові алергени (також мікроорганізми, нежиттєздатні частинки антигенів) досягають CD4- та CD8-Т-клітин в пейєрових бляшках, що спричинює активну імунну відповідь [36]. Ранній контакт травного тракту з відносно великими дозами розчинного білка завжди стимулює розвиток толерантності [37]. Дані, отримані на моделі гризунів, припускають, що ***ефект впливу алергенів молока на організм залежить від багатьох факторів, що включають:***

- природу та дозу антигену;
- ефективність травлення;
- незрілість організму;
- швидкість абсорбції протеїнів молока;
- обробку антигену в кишечнику;
- імуносупресивне середовище пейєрових бляшок [38].

Усі ці фактори можуть краще індукувати периферійну толерантність до харчових алергенів, ніж системну гіперчутливість. У цьому сенсі наявність коменсальної флори в кишечнику може знизити продукцію специфічних до молочних сироваткових білків IgE під час первинної імунної відповіді. Крім того, продукція IgE зберігається довше в стерильних мишей. І, навпаки, відсутність мікробіоти кишечнику значно збільшує імунну відповідь на молоко у гризунів [39]. Це підвищує можливості профілактики та лікування алергії до БКМ за допомогою маніпулювання гастроінтестінальною флорою.

Алергія до молока

Внаслідок порушеної толерантності «алергія до молока» об'єктивно позначається як відтворювані симптоми або ознаки, що виникли через контакт з коров'ячим молоком у дозах, що є толерантними для нормальної людини [40]. Термін «алергія до БКМ» доцільний за наявності специфічних імунологічних механізмів. Алергія до БКМ може бути або антитіло-асоційованою або клітинно-асоційованою, іноді можуть бути залучені обидва механізми. Якщо в реакції залучені IgE, дотепним є термін «атопічна харчова алергія». Якщо переважно залучені інші імунологічні механізми, ніж IgE-асоційовані, використовують термін «не-IgE-асоційована харчова алергія». Всі інші реакції рекомендовано вважати неалергічною харчовою гіперчутливістю [41].

Посилення імуноопосередкованої реактивності може відбуватися за одним з 4 основних типів імунологічних реакцій, описаних Gell та Coombs:

- тип I (IgE-асоційована гіперчутливість) призводить до негайних симптомів: кропив'янка, ангіоневротичний набряк та/або інші анафілактичні реакції;
- тип II (цитотоксичний), де антиген зв'язується з поверхневим клітинами та в присутності антитіл (IgG, IgM або IgA) порушує мембрани, призводячи до клітинної смерті;
- тип III (Артюса) – антиген–антитіло–комплемент імунологічні комплекси (IgG-, IgM-, IgA- та IgE-антитіла потрапляють в дрібні кровоносні судини та гломерули);
- тип IV (уповільнений) — реакції опосередковані чутливими Т-лімфоцитами.

Тип I реакцій є найбільш вивченим, він часто розглядається як класичні алергічні реакції. Три інших типи загально описані як не-IgE-опосередкована алергія, вони є складнішими для дослідження, тому є менш вивченими. В окремих випадках можуть бути активовані декілька типів алергічних реакцій.

IgE-асоційована алергія до БКМ (негайна гіперчутливість)

IgE-опосередкована алергія є найбільш вивченим механізмом і відносно легше діагностується. Симптоми з'являються через декілька хвилин або годин після контакту з алергеном. Тому IgE-опосередковану алергію часто називають «негайною гіперчутливістю» [42]. Вона має 2 стадії. Перша, «сенсибілізація», виникає, коли імунна система аберантно запрограмована виробляти IgE-антитіла до молочних білків. Ці антитіла прикріпляються до поверхні опасистих клітин та базофілів, озброюючи їх алерген-специфічним тригером. Подальший контакт з молочними протеїнами призводить до активації шляхом зв'язування

клітинно-асоційованих IgE з алергенними епітопами на молочних білках та вивільнення потужних запальних медіаторів.

IgE-опосередковані гострі напади алергії до БКМ можуть уражати декілька органів-мішеней: шкіру (уртикарії, ангіонабряк), респіраторний тракт (риніт/ринорея, астма/свист, ларингонабряк/стридор), травний тракт (оральний алергічний синдром, нудота, блювання, біль, метеоризм та діарея) та/або серцево-судинну систему (анафілактичний шок) [43, 44]. Небезпечні для життя анафілактичні реакції на коров'яче молоко можуть розвиватися, але, на щастя, рідко [45]. Оскільки реакції на коров'яче молоко можуть виникати вже при контакті зі слизовою оболонкою губ або рота, заходи зі скорочення алергенності шляхом покращення травлення білка в кишечнику навряд чи будуть ефективними у всіх алергіків. Прості діагностичні процедури, такі як прик-тести (skin prick test; SPT), та визначення специфічного сироваткового IgE (методом Immuno-CAP) можуть використовуватись для визначення пацієнтів з IgE-опосередкованою алергією до БКМ, хоча будь-який з цих тестів може давати хибнопозитивні результати [46].

Дієта та специфічні тести іноді необхідні для підтвердження алергії до БКМ. Але ***золотим стандартом діагностики*** залишається подвійне сліпе плацебо-контрольоване тестування. IgE-опосередкована алергія до БКМ може виникати у новонародженого при першому постнатальному контакті з їжею [47]. Вважається, що близько половини випадків алергії до БКМ у маленьких дітей є IgE-опосередкованими реакціями [48], але це рідше, ніж у дорослих [49, 50]. На відміну від дорослих, атопічна алергія до БКМ в дитинстві (часто є частиною алергічного маршу) виявляється в більш ніж 85% випадків [51, 52].

Не-IgE-асоційована алергія до БКМ (гіперчутливість уповільненого типу)

Значна частина дітей та більшість дорослих з алергією до БКМ не мають циркулюючих молочних протеїнів – специфічних IgE та демонструють негативний результат при шкірних прик-тестах та визначенні сироваткового IgE [53, 54]. Ці не-IgE-опосередковані реакції мають тенденцію розвиватися з затримкою та появою симптомів від 1 год до декількох днів після вживання молока, тому вони часто називаються уповільненою гіперчутливістю. Як і у випадку з IgE-опосередкованими реакціями, симптоми можуть бути різноманітними, але найчастіше – гастроінтестінальні та шкірні [55]. ГІС, такі як нудота, метеоризм, дискомфорт у кишечнику та діарея, імітують багато симптомів лактазної недостатності та можуть призводити до діагностичної помилки. Анафілаксія не характерна для не-IgE-опосередкованих механізмів. IgE- та не-IgE-опосередковані реакції не виключають одне одні, і реакції на молоко можуть охоплювати суміш імунологічних механізмів.

Точні імунологічні механізми не-IgE-опосередкованої алергії до БКМ залишаються нез'ясованими. Пропонувалися безліч механізмів, у тому числі Th1-опосередковані реакції [56–63], утворення імунних комплексів, що призводять до активації системи комплементу [64, 65] або Т-клітин, опасистих клітин, нейронних взаємодій, що зумовлюють функціональні зміни в скороченні гладеньких м'язів та моторики кишечнику [1, 66, 67]. Неповна картина таких механізмів вказує на те, що Т-клітини діють через секрецію цитокінів, таких як IL-3, -4, -5, -13 та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF), активацію еозинофілів, опасистих клітин, базофілів та макрофагів. Макрофаги, активовані алергенами через цитокіни, здатні секретувати, в свою чергу, вазоактивні медіатори (PAF, лейкотрієни) та цитокіни (IL-1, -6, -8, GM-CSF, фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), які збільшують клітинне запалення. У процес залучаються епітеліальні клітини, що вивільнюють цитокіни (IL-1, -6, -8, -11, GM-CSF), хемокіни (RANTES, MCP-3, MCP-4, еотаксин) та інші медіатори (лейкотрієни, простагландини, 15-HETE, ендотелін-1). Цей механізм призводить до хронічного клітинного запалення (у гастроінтестинальній системі, шкірі, на різних рівнях респіраторного тракту) і, врешті, проявляється симптомами алергії до БКМ.

Коли запальний процес локалізований у травному тракті, імунне запалення може сприяти підвищенню проникності епітеліальних клітин і, можливо, посилювати вплив на алергенність білків. Це залучає TNF-α та інтерферон-γ (INF-γ), антагоністи TGF-β та IL-10 для опосередкування оральної толерантності [68]. Доведено, що секреція TNF-α відрізняється у дітей з ГІС та шкірними проявами алергії до БКМ, і використання секреції TNF-α у відповідь на антигени коров'ячого молока було запропоновано для прогнозування (предикативного тесту) загострення у дітей з алергією до БКМ, яким проводили оральну провокацію [69]. До того ж, чутливість Th1- та Th2-лімфоцитів до БКМ була виявлена на системному рівні і проявлялась поза алергією до БКМ у вигляді неонатального некротизуючого ентероколіту [70].

Через невідповідність між отриманими даними щодо вищого відсотку формування толерантності в дитинстві при не-IgE-опосередкованій алергії до БКМ, ніж при IgE-опосередкованій [71–73] і переважання не-IgE-опосередкованої алергії до БКМ в дорослій популяції [49], було доведено, що не-IgE-опосередкована алергія до БКМ виникає пізніше. За даними одного з досліджень, випадки захворюваності на не-IgE-опосередковану ХА з віком частішають [50]. Однак поява нової популяції з алергією до БКМ серед дорослих продемонстрована переконливо. Епідеміологічні дані щодо не-IgE-опосередкованої алергії до БКМ у дорослих та дітей залишаються мізерними через трудомісткість подвійних сліпих плацебо-контрольованих тестів, залишаються тільки діагностичні тести для підтвердження цієї форми алергії. У багатьох випадках гастроінтестинальна ХА залишається недіагностованою або визначається як синдром подразненого кишечнику.

Висновки

Алергія до БКМ – імунозалежна реакція гіперчутливості, яка відтворює об'єктивні симптоми, що ініційовані БКМ в дозах, які зазвичай нормально переносяться людиною. Алергія до БКМ може бути опосередкована будь-яким з 4 основних типів імунологічних реакцій за класифікацією Gell та Coombs (1964), частіше – гуморально- або клітинно-асоційованою. Знання та ідентифікація різних патогенетичних варіантів алергії до БКМ важливі та мають не тільки наукове, але і прикладне значення для розробки стратегії діагностики та лікування.

Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Няньковський, Ю.В. Карпушенко, О.М. Ащеулов, О.С. Няньковська

Клінічні прояви алергії до білків коров'ячого молока

Оскільки внаслідок споживання молока можливий широкий спектр побічних реакцій, вкрай важливо для встановлення діагнозу з'ясувати анамнез хвороби. Несприятливі реакції на коров'яче молоко можуть бути класифіковані на основі імунологічних і неімунологічних механізмів, які можуть зумовлювати подібні клінічні симптоми. Імунологічні реакції охоплюють IgE-залежні та IgE-незалежні механізми.

Існують також стани, такі як синдром подразненого кишечнику або запальні хвороби кишечнику, при яких деякі симптоми можуть бути підозрілими щодо алергії до БКМ, але без видимого послідовного зв'язку. Це важливо для диференціювання цих станів, оскільки анамнез не завжди може вказувати на зв'язок симптомів із вживанням їжі. Зокрема, пацієнти з психічними розладами можуть приписувати несприятливі реакції вживанню молока. Лікарі мають інформувати пацієнтів про те, що алергія до БКМ не є частою у дорослих, що поширеною є непереносимість коров'ячого молока, і тому алергія до БКМ не може бути причиною їх скарг.

Алергічні реакції негайного типу

Пацієнти з алергією до БКМ можуть реагувати появою еритеми, ангіонабряку, кропив'янки або блювання протягом декількох хвилин після вживання навіть незначної кількості молока [1–3]. У деяких дітей може розвиватися кропив'янка незабаром після контакту [4, 5] або приступ бронхоспазму після вдихання парів молока, що кипить [6]. Як правило, наявна IgE-сенсибілізація (при цьому будуть позитивні шкірні прик-тести або виявлятися алерген-специфічні IgE-антитіла до коров'ячого молока). Діти з алергією до БКМ часто мають алергію до інших харчових алергенів, зокрема до яйця та арахісу або до продуктів, що їх містять.

Різноманітність розладів, пов'язаних з IgE-залежними реакціями до БКМ [7]:

- системні IgE-залежні реакції (анафілаксія):
  - з негайним початком;
  - з пізнім початком;
- IgE-залежні гастро-інтестинальні реакції:
  - оральний алергічний синдром (ОАС);
  - негайна гастроінтестинальна алергія;
- IgE-залежні респіраторні реакції:
  - астма та риніт внаслідок вживання молока;
  - астма та риніт внаслідок вдихання молока (в тому числі професійна астма);
- IgE-залежні шкірні реакції:
  - реакції негайного типу:
    - гостра кропив'янка або ангіонабряк;
    - контактна кропив'янка;
  - реакції з уповільненим початком:
    - АД.

Анафілаксія

Найтяжчим проявом негайної алергії до БКМ є анафілаксія. Нині вона визначається як «тяжка системна або тяжка генералізована алергічна реакція» [8], потенційно небезпечний для життя стан. ***До діагностичних критеріїв належать:*** раптовий початок за участю шкіри та/або слизових оболонок з щонайменш одним респіраторним симптомом, таким як диспное, бронхоспазм, стридор, зниження пікової швидкості видиху, гіпоксемія, зниження артеріального тиску, симптоми дисфункції органів, гіпотонія, синкопи; ГІС (кольки, блювання) та шок [9]. Це відбувається майже негайно (від декількох хвилин до 2 год) після вживання молочних продуктів, клініка схожа з анафілаксією, спричиненою іншими харчовими продуктами [10].

Анафілактична реакція охоплює наступні симптоми:

- шкірні симптоми, від локального почервоніння до генералізованої кропив'янки, у тому числі долонно-підошовний, періоральний та періорбітальний свербіж [11–13];
- респіраторні симптоми, від назальних до астматичних [14], описані у близько 79% випадків [15] та пов'язані з летальністю [16];
- ГІС, до яких належать ОАС, нудота, абдомінальний біль, блювання або діарея. Було виявлено, що ці симптоми можуть передувати розвитку тяжкої форми анафілаксії [17];
- серцево-судинні симптоми відмічають у 17–21% випадків харчових анафілактичних реакцій [9, 10, 14]. Знижений артеріальний тиск призводить до судинного колапсу, синкопи або втрати свідомості [8];
- неврологічні симптоми охоплюють тремор, психічні розлади, синкопи та судоми.

Анафілаксія також може бути двофазною та мати відстрочений початок [18, 19]. Розрізняють залежну від харчування форму анафілаксії, що індукована фізичними вправами [20, 21]. Вона може бути у дітей з попередньою алергією на молоко, або після сформованої толерантності [22], або після оральної десенсибілізації [23].

Дані літератури щодо розповсюдженості анафілаксії на молоко різняться в різних дослідженнях від 10,9% серед дітей з тяжкою формою анафілаксії, що потребують введення більше ніж однієї дози епінефрину [24], до 11% [25], 14% [26], 22% [14] та 28% [9] епізодів анафілаксії в дитячій популяції. В Англії вживання молока виявилось причиною 4 випадків фатальної анафілаксії за період більше 10 років [27]. Молоко є одним з основних продуктів, що потребує використання епінефрину [28]. Коров'яче молоко досі є продуктом, що має маркування із застереженням як у Європі, так і в Америці [29]. Неодноразово повідомлялося про можливість анафілаксії після вживання молока як інгредієнта фармацевтичних препаратів, таких як препарати заліза [30] та пробіотики, що можуть містити коров'яче молоко [31, 32]. Аналогічно щодо козячого та овечого молока, які також можуть спричинювати анафілактичні реакції [33, 34].

Гастроінтестинальні реакції

ОАС

ОАС краще описаний у дорослих, ніж у дітей, переважно після споживання свіжих фруктів або овочів. У дітей найбільш вивчений симптом – набряк губ [35].

Гастроінтестинальна алергія негайного типу

Блювання після споживання молока описане в дітей з алергією до БКМ окремо або як частина анафілактичної реакції. Діарея зазвичай є уповільненим симптомом, але також може бути і негайного типу. Ізольовані IgE-залежні ГІС рідко виникають у перші місяці життя та після 12 міс [36]. Описано кров'янистий стул у новонароджених після годування сумішшю протягом перших 24 год – IgE-залежна реакція до БКМ [37–39]. Описані 3 випадки IgE-незалежної алергії до БКМ у новонароджених на штучному вигодовуванні впродовж першого дня життя [40]. Ці симптоми з'являються дуже рано в дитинстві і зумовлені внутрішньоутробною сенсибілізацією.

Алергія до БКМ у дітей з синдромом короткої кишки

Враховуючи часте проведення кишкової резекції у дітей раннього віку або новонароджених з вродженими або набутими вадами кишківника, при парентеральному харчуванні через центральні венозні катетери, за даними одного дослідження, більше ніж у 50% хворих виявили алергію до БКМ [41].

IgE-залежні респіраторні реакції

Астма та риніт внаслідок вживання коров'ячого молока

Респіраторні симптоми рідко бувають ізольованими [42], але мають особливе значення для дітей з алергією до БКМ, оскільки пов'язані з тяжкими клінічними проявами [43]. Доведено, що астма погіршує прогноз у дітей з анафілаксією, астма при алергії до БКМ має особливо тяжкий перебіг [44]. При введенні харчового алергену риніт виникає приблизно в 70%, а астма – до 8% випадків [45–48]. У дітей з алергією до БКМ згодом можливий розвиток респіраторної алергії [49].

Астма та риніт, спричинені вдиханням протеїнів молока

Зафіксовані випадки професійної астми через вдихання білків молока є рідкісними. Їх можна спостерігати у медичних працівників внаслідок прихованого контакту з казеїном, який міститься в комерційних дерматологічних порошках, широко використовується в лікуванні пацієнтів похилого віку [50]. У дітей вдихання парів молока, яке кипить, асоційоване з тяжкими респіраторними реакціями [51, 52].

Зазвичай лактоза, що представлена у фармацевтичних продуктах, не викликає клінічних проблем, тому що в лікарських засобах використовується високо очищена лактоза [53]. Тем не менш, навіть мінімальна кількість лактози, що міститься в сухому порошку інгалятора, і залишкова кількість молочного білка не виключає виникнення подібних реакцій. Описано випадок життєвонебезпечної анафілаксії, спричиненої молочним білком, що вдихався за допомогою інгалятора [54].

IgE-залежні шкірні реакції

Гостра кропив'янка або ангіонабряк

Більшість анафілактичних реакцій до БКМ включають кропив'янку. Однак кропив'янка може виникати внаслідок різних шляхів надходження молока: вдихання [55] або випадкового контакту зі шкірою [56], іноді з тяжкими наслідками. Ін'єкція ліків, які містять молоко, описана як тригер потужної шкірної відповіді у пацієнтів з тяжким перебігом алергії до БКМ [57].

Контактна кропив'янка

Реакція шкіри внаслідок контакту з молоком може бути від подразнення до алергічного контактного дерматиту. Вживання молока сенсибілізованою людиною може спровокувати генералізований екзематозний висип – так званий ***системний контактний дерматит***. Серед інших контактних реакцій до їжі — контактна кропив'янка, що часто виникає у пацієнтів з АД [58].

Різні реакції

Деякі харчові алергени та, зокрема, БКМ гіпотетично причетні до ***розвитку епілепсії*** [59]. Багато випадків сенсибілізації до БКМ серед дітей, які страждають на епілепсію [60], але алергія має бути підтверджена провокаційною пробою. Інший симптом, асоційований з IgE-залежною алергією до БКМ, – ***транзиторна гіпогаммаглобулінемія немовлят***, що характеризується зниженням рівня IgG- та IgA-антитіл зі збереженою функціональною активністю [61]. ***Діти з первинними імунодефіцитами***, такими як гіпер-IgE-синдром, можуть також бути представлені алергією до БКМ в контексті цих станів [62, 63].

Реакції уповільненого типу

Доведено, що багато дітей та більшість дорослих з алергією до БКМ уповільненого типу не мають циркулюючих специфічних IgE-антитіл до молока, мають негативні результати прик-тестів та аналізів сироваткових молоко-специфічних IgE-антитіл [64, 65]. Типовим для таких випадків є розвиток симптомів через декілька годин або днів після вживання молока. Як і IgE-залежні реакції, діапазон симптомів великий, але найчастіше зустрічаються ГІС або дерматологічні прояви.

Різноманітність розладів, пов'язаних зі змішаними та IgE-незалежними реакціями до БКМ

- АД:
  - реакції негайного типу;
  - реакції уповільненого типу;
- IgE-незалежні гастроінтестинальні реакції:
  - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ);
  - крико-фарингеальний спазм;
  - пілоростеноз;
  - алергічний еозинофільний езофагіт (АЕЕ);
  - індукована БКМ ентеропатія;
  - закреп;
  - кольки;
  - індукований харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт;
- IgE-незалежні респіраторні реакції:
  - синдром Хейнера.

АД

АД (атопічна екзема) – це хронічна рецидивуюча запальна хвороба шкіри, що супроводжується свербежем, зазвичай асоційована з алергічною сенсибілізацією. Мінімум одна третина дітей раннього віку з середньотяжким та тяжким перебігом АД страждають на ХА, що може безпосередньо впливати на перебіг АД. Частота алергії до БКМ у дітей з АД різниться в залежності від

місця, де оцінюється [66]. У третини алергологічних клінік ХА діагностовано у 33% дітей з середньо-тяжкою/тяжкою формою АД згідно з даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту [67]. Коров'яче молоко було третім найважливішим харчовим алергеном в Американських [68] і другим – у Швейцарських [69] педіатричних дерматологічних клініках серед дітей з АД. БКМ-індукований АД може виникати навіть у дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла [70].

Серед дітей з екземою чим менше вік маніфестації, тим тяжче перебіг захворювання, також більша частота високого рівня специфічних IgE до БКМ [71]. У двох дослідженнях було продемонстровано кореляцію частоти ХА з тяжкими ураженнями шкіри (33% пацієнтів з середньотяжким перебігом АД та 93% пацієнтів з тяжким АД мали ХА) [72, 73]. Огляд 14 інтервенційних досліджень свідчить про те, що обстеження пацієнтів та ідентифікація причинно-значимої їжі на основі подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту поліпшить виявлення захворюваності на АД. Дієтичне лікування, що грунтується на відповідних алергологічних тестах, особливо ефективне у дітей молодше 2 років [74]. Однак, всупереч широко поширеній думці, відповідне обмеження в дієті не вилікує від хвороби, але поліпшить стан шкіри. У багатьох спостереженнях гастроентерологів локалізовані форми АД – умбілікальна та періумбілікальна еритема («червоний пупок») асоціювались з непереносимістю молока [75].

ГІС

У дітей з алергією до БКМ можуть спостерігати блювання, хронічну діарею, мальабсорбцію та порушення фізичного розвитку. Окрім добре відомих IgE-залежних реакцій негайного типу велике розмаїття відстрочених проявів, таких як гастроезофагеальний рефлюкс, кольки, ентеропатія та закреп, все частіше розглядають як частину клінічного спектру алергії до БКМ [76]. Більшість цих синдромів є IgE-незалежними, і в їх основі лежать інші імунологічні механізми. У кишечнику клінічні прояви алергії до БКМ змінюються, починаючи з неонатального віку [77]. У відповідь на вживання коров'ячого молока у запальний процес може залучатися весь травний тракт. У дослідженнях гастроезофагеального рефлюксу у частини пацієнтів з діагностованою ХА були доведені запальні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки [78].

ГЕРХ

ГЕРХ є типовим проявом IgE-незалежної алергічної реакції [79–81].

Серед дітей грудного віку, що були направлені до гастроентеролога з ГЕРХ, 40% мали алергію до БКМ, та цей відсоток підвищувався до 56% у тяжких випадках [82]. При біопсії кишечника виявляється часткова атрофія війок [83].

Крико-фарингеальний спазм

Описане асинхронне скорочення фарингеальних м'язів та/або верхнього езофагеального сфінктера, що було асоційовано з алергією до БКМ у дітей грудного віку [84].

Пілоростеноз

Дискутується участь алергії до БКМ у патогенезі стенозу пілоричного відділу шлунка. V. Morinville (2004), було описано клінічний випадок: у хлопчика віком 7 тиж з алергією до БКМ виявлено гіперплазію препілоричного відділу, що обумовило повну обструкцію виходу з шлунка [85].

АЕЕ

АЕЕ характеризується труднощами при вигодовуванні, утрудненням ковтання, відмовою від їжі, постпрандіальним блюванням, недостатнім збільшенням ваги, діареєю, поганою відповіддю на стандартну антирефлюксну терапію [86]. У тяжких випадках спостерігається залізодефіцитна анемія та набряки – симптом гіпопротеїнемії внаслідок ентеропатії з втратою білка [87].

Діагноз підтверджується виявленням еозинофілів (більше 15) в біоптатах слизової оболонки верхнього та нижнього відділів стравоходу [88–91]. Дітям раннього віку з АЕЕ притаманна полівалентна харчова сенсибілізація, у старших дітей та дорослих має значення також сенсибілізація до аероалергенів [92–94].

Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром

Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) зустрічається рідко. Клінічно характеризується багаторазовим блюванням, гіпотонією, блідістю, іноді – діареєю через 1–3 год після вживання коров'ячого молока [95]. Не зважаючи на досить швидку реакцію після вживання алергену, в патогенезі синдрому мають значення IgE-незалежні реакції. Прогресуюча дегідратація може призводити до шоку у 20% хворих. Також характерні гіпоальбумінемія [96] та затримка фізичного розвитку. Окрім коров'ячого молока причиною індукованого харчовими протеїнами ентероколітичного синдрому можуть бути соєві суміші (у 50% хворих – поєднані реакції на БКМ та сою), мають значення також протеїни страв прикорму. Не описано випадків синдрому у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні. Ремісія трапляється протягом перших 3 років життя.

Окремо вирізняють ***індуковану БКМ ентеропатію***. Починається у віці від 1 доби до 1 року. Може бути у дітей на грудному вигодовуванні при недотриманні дієти матір'ю. Характеризується діареєю з меленою, блюванням, затримкою фізичного розвитку, вторинною лактазною недостатністю, періанальними екскоріаціями внаслідок подразнення кислою реакцією фекалій, іноді – гіпопротеїнемією та анемією, у дітей раннього віку – ацидозом [97, 98]. У копрограмі – лейкоцити, кров, підвищений рівень α_1-антитрипсину. У крові – метгемоглобінемія, периферійний лейкоцитоз у відповідь на антигенну стимуляцію. В основі – IgE-незалежні механізми. Клінічні особливості представлені в табл. 4. [99].

Морфологічно – коліт, лімфоїдна нодулярна гіперплазія, локальні ураження війок слизової оболонки, еозинофільна інфільтрація *lamina propria* та крипт [102].

Закреп

Хронічним закрепом вважають нерегулярні випорожнення кишківника твердими фекаліями у вигляді грудок протягом більше 8 тиж [103]. У 70% дітей з хронічним закрепом виключення БКМ з дієти призводить до покращення стану [104–106].

Системний огляд літературних джерел з 1980 по 2006 р. підтверджує ефективність елімінації протеїнів БКМ у лікуванні хронічних закрепів, але дослідження,

Таблиця 4. Індукована БКМ ентеропатія: клінічні особливості

Симптоми	Прогресуюча діарея з кровотечею Блювання, здуття живота Протеїн-втрачаюча ентеропатія Затримка фізичного розвитку
Лабораторні показники	Місцями кров та лейкоцити Підвищений рівень α_1-антитрипсину Анемія, гіпоальбумінемія Нормальний рівень IgE Метгемоглобінемія Периферійний лейкоцитоз
Вік маніфестації	Від 1 дня до 1 року
Залучені антигени	Часто багато антигенів Коров'яче молоко, соя, овальбумін, казеїн Курка, рис, риба (у старших дітей)
Патологія	Запальний коліт Гіперплазія лімфатичних вузлів Локальне ушкодження ворсинок Еозинофільна інфільтрація *lamina propria*
Лікування	У 80% дітей спостерігають хороший клінічний ефект від застосування сумішей з екстенсивним гідролізом білка [100]; 15–25% пацієнтів потребують амінокислотних сумішей; 2–5% – потребують транзиторно повного парентерального харчування або стероїдів [101]

що вивчають імунологічні, біохімічні та фізіологічні механізми цього впливу, відсутні [107–109].

Закрепи, що асоційовані з БКМ, характеризуються анальними тріщинами, періанальними гіперемією та екземою, болями при дефекації та ректальною еозинофілією [110–112]. Толерантність у цих дітей формується тільки після 12 міс суворої елімінації молока [113, 114].

Кольки

Дитячими кольками вважають нез'ясовані пароксизми неспокою, роздратованості або крику, що тривають більше 3 год на добу, більше 3 діб на тиждень тривалістю щонайменше 3 тиж [115]. Кольки відмічаються у 9–19% дітей перших місяців життя [116, 117].

У немовлят з алергією до БКМ відмічена висока поширеність кольок, і низка дослідників відмічають позитивний клінічний ефект від застосування гіпоалергенних сумішей або елімінації БКМ з дієти годувальниці [118–120].

У дослідженні G. Iacono (1991) у грудних дітей з тяжкими кольками відмічено покращення при застосуванні соєвих сумішей з поверненням симптомів протягом 24 год після провокаційної проби з молоком [121, 122].

Відмічено успішне лікування тяжких кольок амінокислотною сумішшю [123]. Але слід пам'ятати про поліетіологічність кольок та можливість різних алгоритмів терапії. Часто кольки асоційовані з ГЕРХ та езофагітом. Проведення диференційної діагностики складає певні труднощі [124, 125].

Індуковані харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт

Ці хвороби, як правило, маніфестують з 2-го місяця життя. В патогенезі – IgE-незалежні реакції до БКМ. Можуть бути у дітей на виключно грудному вигодовуванні внаслідок проникнення БКМ у грудне молоко [126].

Немовлята з алергічним проктоколітом можуть мати задовільний стан, хороший фізичний розвиток, нормальні випорожнення або незначну діарею. Єдиним клінічним проявом може бути незначна ректальна кровотеча [127].

Алергічні ентероколіти можуть виникати і в ранній неонатальний період [128], і у недоношених немовлят навіть після першого годування, тому необхідно враховувати ці стани при проведенні диференційного діагнозу у новонароджених з гастроінтестинальною кровотечею [129]. Іноді алергічний ентероколіт маніфестує гострими симптомами, що мімікрують під хворобу Гіршпрунга [130].

Лабораторне дослідження виявляє кров у копрограмі, еозинофілію, мікроцитарну анемію, незначне підвищення рівня сироваткового IgE та гіпоальбумінемію [131].

Ректальна біопсія проводиться лише в дуже тяжких та атипових випадках. Характерним для інфантильного алергічного проктоколіту є еозинофільна інфільтрація *lamina propria* та абсцес крипт. При колоноскопії виявляють запалення слизової оболонки.

Лікування: елімінація БКМ, суміші з екстенсивним гідролізом білка. У дітей з персистуючою кровотечею ефективними можуть бути амінокислотні суміші. Прогноз сприятливий: спонтанна ремісія відмічається протягом перших двох років [132].

Хронічна легенева хвороба, індукована молоком (Синдром Хейнера)

Вперше синдром Хейнера (Milk-Induced Chronic Pulmonary Disease; Heiner's Syndrome) описаний у групи дітей віком від 6 тиж до 17 міс. Він характеризується повторною інфільтрацією легенів, супроводжується хронічним кашлем, лихоманкою, тахіпное, свистячими хрипами, відставанням фізичного розвитку та сімейним алергічним анамнезом до БКМ. На рентгенограмі грудної клітки – вогнища інфільтрації, асоційовані з ателектазами, ущільненням, сітчастою структурою, стовщенням плеври або грудною лімфаденопатією. Також виявляють преципітати до БКМ. Синдром Хейнера зустрічається нечасто. Дослідження дітей, що відповідали на дієту з елімінацією молока, показало, що діти з «незрозумілою» хворобою легенів повинні обстежуватись на наявність преципітуючих антитіл до БКМ. Не дивлячись на те, що синдром у популяції зустрічається рідко, його необхідно розглядати для диференційної діагностики респіраторних скарг у педіатричній практиці.

Різне

Виявлено зв'язок між алергією до БКМ та хронічним абдомінальним болем у дітей віком старше 1 року [133]. Навіть після клінічного одужання та відсутності специфічних IgE у дітей з алергією до БКМ може виникнути персистуючий абдомінальний біль [134]. Неврологічні симптоми, такі як синдром дефіциту уваги та гіперактивності, визначались при ХА та, зокрема, при екземі [135]. Ці асоціації потребують обережної інтерпретації та подальшої верифікації.

Висновки

Пацієнти з алергією до БКМ можуть мати різноманітні симптоми. Докладний анамнез та відповідні лабораторні дослідження зазвичай дають змогу клініцисту встановити правильний діагноз.

Список літератури – у редакції

А.Е. Богомолов, *к.м.н., відповідальний секретар*
Асоціація алергологів України

Соціально-економічний тягар алергічних захворювань дихальних шляхів

Загальновідомо, що до XX ст. алергічні захворювання (АЗ) зустрічались достатньо рідко. З розвитком індустріалізації, погіршенням екологічної ситуації, збільшенням антигенного навантаження на організм людини кількість алергій зростала, та в світлі сучасної медицини АЗ становлять серйозну соціально-економічну проблему. Не дивлячись на це, увага до проблем цієї патології лишається недостатньою, що констатують найбільші професійні спільноти алергологів – Всесвітня організація алергії (WAO) та Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI).

Щорічно з метою популяризації інформації щодо АЗ, методів їх діагностики, профілактики та лікування WAO проводить Тиждень алергії, причому кожного року тематичний напрям обирається з переліку найбільш актуальних тем. Цього року Тиждень алергії проводитиметься з 13 по 19 квітня під гаслом «АЗ дихальних шляхів: соціальний та економічний тягар». Асоціація алергологів України, яка з 2013 р. також є членом WAO, в рамках Тижня алергії планує серію прес-конференцій, статей, лекцій для медичних працівників за заданою тематикою.

За даними WAO, число осіб з АЗ в світі на даний момент налічує близько 1 млрд.

Серед усіх хворих на АЗ 300 млн осіб страждають на бронхіальну астму (БА), 400 млн – на алергічний риніт (АР), 250 млн – на харчову алергію та близько 500 млн – на різноманітні алергічні реакції до лікарських препаратів. Проблему погіршує й те, що частина людей з АЗ мають декілька форм алергії одночасно. За даними EAACI, при збереженні тенденцій до поширення вказаної патології через 15 років більше половини населення Європи матиме прояви алергічної патології. АЗ для охорони здоров'я набули статусу проблеми пандемічного масштабу, адже вже зараз кількість таких пацієнтів в Європі становить близько 150 млн осіб при прогнозах на наступне десятиріччя на рівні понад 250 млн осіб.

Найбільш розповсюдженими АЗ дихальних шляхів є атопічна БА та АР, які можуть спостерігатись як окремо, так і разом у однієї особи (що часто називають терміном «респіраторна алергія»).

Вплив АЗ дихальних шляхів на якість життя

Численними науковими дослідженнями доведено, що АЗ різко знижують якість життя не тільки пацієнтів, а й членів їх родин. Особи з даною патологією знаходяться у вкрай несприятливих умовах: захворювання впливає на особистісний розвиток, кар'єру та спосіб життя.

Втім, найбільший вплив АЗ на якість життя все ж відзначається у таких категорій осіб, як діти та молоді дорослі люди. Так, у нещодавно опублікованому Silva та співавт. метааналізі даних 15 кількісних досліджень якості життя дітей з БА, що були проведені у 1994–2013 рр., вказано, що такі діти мають не тільки достовірно нижчу загальну якість життя, а й знижені показники фізичної, психічної та соціальної активності порівняно зі здоровими однолітками. Крім того, БА у дітей зумовлює і знижену фізичну спроможність у батьків. АР також знижує якість життя пацієнтів. Так, Settipane у своєму дослідженні вказує, що симптоми АР, який недостатньо контролюється, можуть сприяти зниженню якості життя, в тому числі за рахунок безсоння, вторинної денної втоми, порушень навчання, зниження когнітивних функцій та довгострокової продуктивності. При цьому сонливість та перепади настрою у дітей часто призводять до усамітнення, поганої успішності у навчанні та, подекуди, агресії з боку однолітків.

Дорослі пацієнти також стикаються з проблемами на роботі у зв'язку з великою кількість днів втрати працездатності та зниженням продуктивності праці. Велика кількість пацієнтів, що страждають на АЗ, повідомляють про проблеми в особистих стосунках. Низка досліджень також продемонструвала вищий ризик розвитку депресії у пацієнтів з АЗ порівняно зі здоровими особами.

Вплив алергії на економіку охорони здоров'я та макроекономіку

АЗ щодня забирають все більше часу пацієнта. Пов'язані з цим зниження продуктивності праці та збільшення кількості днів непрацездатності є однією з головних національних проблем економіки, а також економіки охорони здоров'я в світі.

У таблиці наведено аналіз прямих (витрати на лікування та реабілітацію пацієнтів) та непрямих (втрати внаслідок пропущених робочих днів, зниження заробітної плати, зниження працездатності та ін.) витрат внаслідок АЗ у різних країнах світу, проведений R. Pawankar та співавт.

Економічні втрати різних країн, пов'язані з АЗ

Країна	Рік підрахунку	Населення (2010)	Захворювання	Прямі витрати	Непрямі витрати	Приблизні загальні витрати
Австралія	2007	23 млн	Усі АЗ	A$ 1,1 млрд	A$ 8,3 млрд	A$ 9,4 млрд
Фінляндія	2005	5,3 млн	Усі АЗ	€ 468 млн	€ 51,7 млрд	€ 519,7 млн
Південна Корея	2005	50 млн	БА	–	–	US$ 1,78 млрд
			АР			US$ 266 млн
Ізраїль		7,5 млн	БА	–	–	US$ 250 млн
Мексика	2007	103 млн	БА			US$ 35 млн
США	2007	310,2 млн	БА	US$ 14,7 млрд	US$ 5 млрд	US$ 19,7 млрд
	2005		АР	US$ 11,2 млрд	> US$ 9,7 млрд	> US$ 20,9 млрд

Поширеність алергії і зростання частоти АЗ згубно впливають на європейську економіку як за рахунок безпосередніх витрат (наприклад, фармацевтичні витрати лише на лікування БА становлять 3,6 млрд євро на рік, вартість медичних послуг – 4,3 млрд євро на рік), так і, можливо, навіть більшою мірою, за рахунок непрямих витрат. Загалом, 15% населення Європи, які отримують тривале лікування, страждають на алергію та БА, що робить ці захворювання найбільш поширеними серед осіб молодого віку.

Безпосередні медичні витрати – це в першу чергу діагностичні тести, консультації та медикаменти, у той час як найбільш витратною є госпіталізація, яка, як правило, пов'язана із загостреннями БА або розвитком тяжких анафілактичних реакцій.

Більше того, погіршення показників продуктивності праці і збільшення кількості днів непрацездатності тісно пов'язані з алергією і значно впливають на макроекономіку. Згідно з останніми оцінками, БА та АР у Європі щорічно призводять до понад 100 млн пропущених робочих та навчальних днів (враховуючи той факт, що батьки хворих дітей також відсутні на роботі).

Останнім часом стало очевидним, що на додаток до днів непрацездатності сотні мільйонів євро втрачаються внаслідок неповноцінного виконання працівниками, що страждають на АЗ, своїх обов'язків. Сумарні витрати становлять понад 25 млрд євро на рік. Витрати, пов'язані з лікуванням риніту, ймовірно, вищі, однак, на жаль, їх точний підрахунок неможливий у зв'язку з відсутністю в Європі масштабних соціально-економічних досліджень.

Наведені дані корелюють з даними американських дослідників. Так, наприклад, цільова група Американської академії алергії, БА та імунології з оцінки АЗ опублікувала результати, згідно з якими АР спричинює 3 500 000 втрачених робочих днів і 2 000 000 пропущених шкільних днів щорічно. Остання цифра означає, що 10 000 дітей у США відсутні на заняттях у школі в будь-який день з причини АР. У залежності від віку дитини, відсутність її у школі, як зазначалося вище, може також вплинути на продуктивність роботи батьків або взагалі спричинити відсутність їх на роботі. У випадку ж включення у розрахунок інших чинників, які можна пов'язати з дефіцитом продуктивності, загальна цифра для дорослих і дітей зростає до приблизно 28 млн робочих днів обмеженої активності або зниження продуктивності з причини АР в США щороку.

Оптимізація затрат

Кількість АЗ, у тому числі АЗ дихальних шляхів, зростає, і пропорційно зростають витрати, пов'язані з ними. В умовах такої ситуації реально зменшити економічний та соціальний тягар АЗ можна лише за допомогою оптимізації профілактики, діагностики та лікування такої патології. На жаль, лікарі не в змозі зменшити кількість тригерів алергії (урбанізація, екологічна ситуація, зростання антигенного навантаження на організм тощо), і, таким чином, нам лишаються питання оптимізації діагностичних алгоритмів та лікувальних тактик пацієнтам з АЗ. Оптимізація виявлення найбільш розповсюджених форм респіраторної алергії може дати змогу діагностувати захворювання на більш ранніх стадіях, що, в свою чергу, знижує вартість лікування пацієнта. Другим важливим елементом зниження затрат на лікування є оптимізація лікувальних алгоритмів, яка обов'язково має включати не лише фармакотерапію АЗ, а й використання алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

Як підкреслює прийнята у 2011 р. Декларація EAACI, «знаковою сферою лікування алергії сьогодні є АСІТ, на даний момент – єдиний метод медичного втручання, що може потенційно впливати на природний перебіг АЗ. Роки клінічних випробувань, досліджень і метааналізу переконливо продемонстрували, що АСІТ може досягти обнадійливих результатів для пацієнтів і суспільства, поліпшуючи якість життя хворих на АЗ, знижуючи довгострокові витрати і тягар алергії, а також змінюючи хід захворювання. АСІТ не тільки ефективно полегшує симптоми алергії, а й надає тривалий вплив після завершення лікування і може запобігти прогресуванню АЗ».

АСІТ суттєво дешевша за базову фармакотерапію АР та атопічної БА, оскільки інтенсивність (а отже, і вартість) АСІТ з роками зменшується, а фармакотерапії – у кращому разі залишається незмінною. За нашими розрахунками (бралися до уваги ціни докризового періоду в Україні, зараз вартість фармакотерапії є очевидно вищою), при цілорічному АР у перший рік лікування фармакотерапія була дорожчою за АСІТ на 20–200% (залежно від виду препарату), у наступні 3–5 років, коли проводилася підтримувальна АСІТ, фармакотерапія подорожчала на 50–400%. Для атопічної БА в перший рік фармакотерапія є дорожчою за АСІТ на 50–200–1 000%, у наступні 3–5 років – на 100–400–1 000% (залежно від препарату або благодійних програм, що проводяться певними компаніями). Не дивлячись на очевидні переваги, АСІТ в Україні (за даними декількох аналізів) отримує щорічно до 10% тих пацієнтів, яким цей метод лікування показаний до застосування.

Таким чином, АЗ органів дихання є серйозною соціально-економічною проблемою, причому з тенденцією до погіршення. Покращити ситуацію ми можемо, застосовуючи наявні методи профілактики, своєчасного виявлення та правильного лікування таких пацієнтів. Всі можливості для цього у нас є.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

iMF

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

15–17 квітня 2015 року

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

За підтримки:
- Президента України

Під патронатом:
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

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

Організатори:
Національна академія медичних наук України
Компанія LMT

Міжнародні партнери:

Співорганізатори:

Партнери:

Генеральний партнер:
TOSHIBA Leading Innovation >>

ЕКСПОНЕНТІВ	400	20	КРАЇН
ВІДВІДУВАЧІВ	14000	700	ДОПОВІДАЧІВ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICAEXPO
Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO
Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ, ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:
- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:
- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер:
Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:
Міжнародні інформаційні партнери:
Генеральний інтернет-партнер:
Офіційні інформаційні партнери:

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 526-93-09
+380 (44) 526-94-87
med@lmt.kiev.ua
expo@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 526-92-89
congress@medforum.in.ua

МЕДИЧНІ ЖУРНАЛИ ДЛЯ ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

СВОЄЧАСНА ІНФОРМАЦІЯ – ПІДТРИМКА В РОБОТІ ЛІКАРЯ

Практична ангіологія — 94976

Острые и неотложные состояния — 95403

Нейро News — 96489

Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія — 94977

Раціональна фармакотерапія — 96488

Медицинские аспекты здоровья женщины — 95404

Дитячий лікар — 37812

Медицинские аспекты здоровья мужчины — 89519

Видавничий дім Здоров'я України
Медичні видання

04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35 а,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-44 (40)