

АЛЕРГІЯ У ДИТИНИ

№ 27-28

Львів
Липень 2021 р.



ДЕНЬ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА



Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

**Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою**

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:¹⁻⁸



Дискінезія жовчного міхура

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Хронічний бескам'яний холецистит

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Біліарний сладж

- 8–10 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 3-6 місяців



Холестероз жовчного міхура

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–18 місяців



Постхолецистектомічний синдром

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Біліарний рефлюкс

- по 1 капсулі 250 мг на ніч
- від 10–14 днів до 2 місяців



Профілактика колоректального раку

- 8–15 мг/кг на день
- безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:¹⁻⁸



Первинний біліарний цироз

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Первинний склерозуючий холангіт

- 15–25 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Алкогольна хвороба печінки

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6 місяців



Вірусний гепатит

- 10 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



Неалкогольний стеатогепатит

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 12 місяців та більше



Ураження печінки при муковісцидозі

- 20–40 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Внутрішньопечінковий холестаз вагітних

- 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми
- три тижні



Профілактика гепатоцелюлярної карциноми

- 250–750 мг на день
- безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

¹Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38; ²Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc 1997; 72:1137-40; ³Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715-20; ⁴Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164-9; ⁵Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398-400; ⁶Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123-31; ⁷Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2006;26(3):350-2; ⁸Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності.

Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Має протипоказання та побічні реакції. Урсофальк суспензія РП № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РП № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РП № UA/3746/03/01 від 18.12.2015.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075, телефон: (044) 401-81-03.



Виробник:
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
www.dralfkpharma.de

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)
www.alpenpharma.com



Керівник проекту,
доктор медичних наук,
професор
Леся Василівна Беш



Від редакції

Дорогі колеги! Ми звикли, що один день у році, День медичного працівника, вся країна з вдячністю говорить про медиків. Лише один день! Але цей рік змінив все...

Життя завжди ставить перед медиками нові виклики. Але сьогодні, в час пандемії, яка захопила світ, нам було важко як ніколи. Невідома хвороба, величезний, не знаний сучасному поколінню медиків потік важких хворих. Все це лягло майже непідйомною ношею на плечі медицини.

А це, пандемія залякала і ізолювала людей. Карантин став великим випробуванням для кожного. Фізичні обмеження і пов'язані з ними моральні травми вибивали зі звичного ритму життя, створювали дискомфорт і змушували підлаштовуватись під обставини, які від людини не залежали. Не всім вдавалося вистояти самотужки і тут також не дозволили людям опустити руки медики. Вони повинні були вести себе спокійно, виважено, дуже професійно, правильно поступати, хоча так, напевно, змінилося все...

І цього року про медиків з вдячністю говорили щодня. Саме завдяки Вам, колеги, всім медичним працівникам, відчуття свободи і щастя повернулося до людей. Вони знову відчули, яке прекрасне життя. Життя! Це – спів птахів вранці, сонячний промінь, який повзе по стіні над ліжком, листя дерева, яке привітно махає нам у вікно, глибинно-синє небо, шум міста, яке прокидається – сигнали машин, цокання підборів... Господи, яке чудове життя!

І сьогодні хочеться ще раз скласти велику подяку медикам!!! Наші медики – це люди-творці, люди-діячі, люди-воїни. Ті, хто вкладає в боротьбу з хворобами не лише свою енергію, знання, любов і душу, але й власне здоров'я і навіть життя.

Розумію, як складно тримати баланс у житті медика: бути професіоналом у своїй справі і водночас реалізуватися в статусі доброго сім'янина та викроїти час для постійного вдосконалення. Бажаю вам усім, колеги ідеального балансу.

І ще велика подяка всім нашим пацієнтам за стійкість у цей непростий для всіх рік, за віру в нас і довіру. Хіба можна передати словами відчуття, коли ти бачиш вдячний погляд важкого хворого, якому ти допоміг?

Міцного здоров'я вам, колеги, успіхів у нашій дуже непростій, але вдячній справі! Гарного настрою, позитиву! Бережіть себе!

ЗМІСТ

АКЦЕНТИ

- 2 Молекулярна діагностика алергії очима лікаря першого контакту: коли і як її використовувати?
- 6 Сучасна глюкокортикостероїдна терапія ревматичних захворювань у дітей
- 16 Елімінаційно-іригаційна терапія – перспективний напрямок лікування пацієнтів з алергічним ринітом
- 19 Алерген-специфічна імунотерапія у лікуванні бронхіальної астми у дітей, сенсibilізованих до кліщів домашнього пороку
- 22 Труднощі діагностики алергії на метали у дітей

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

- 24 Токсико-алергічний дерматит у дитини, ініційований впливом хімічної сполуки: клінічний випадок
- 26 Віддалені ускладнення перенесеного у дитинстві синдрому Ласєлла
- 32 Глутатіонсинтезна недостатність як генетично-детерміноване захворювання: клінічний випадок
- 35 Клінічний випадок реакції гіперчутливості на вакцину «Синфлорикс» у 6-місячної дитини

ДОВІДНИЧОК ПЕДІАТРА

- 37 Біліарний сладж-синдром, індукований цефалоспоринами, у дітей: клініко-діагностичні маркери, тактика лікування
- 40 Подолання епідемії йододефіциту в Україні - виклик сьогодення

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В АЛЕРГОЛОГІЇ

- 41 Лікування алергічного риніту: що нового сьогодні?

АЛЕРГІЯ У ДИТИНИ

2021 рік
Випуск № 27/28
Видається двічі на рік
Заснований у 2006 році
Комunalною міською дитячою клінічною лікарнею м. Львова
Львівським міським дитячим алергологічним центром
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
серія ЛВ №742

Видавець:

Львівський міський дитячий алергологічний центр
Партнер журналу: Асоціація дитячих алергологів України
Керівник проєкту: Леся Беш. Редактор: Любомира Салюк

Редакційна рада:

Беш О.М. (м. Львів), Віняр Ю.В. (м. Львів), Гадзецька О.Г. (м. Львів),
Головко І.М. (м. Львів), Дедишин Л.П. (м. Львів), Єфімова С.В. (м. Львів),
Квіт Д.І. (м. Львів), Луговської В.Н. (м. Львів), Мацюра О.І. (м. Львів),
Недельська С.М. (м. Запоріжжя), Охотнікова О.М. (м. Київ),
Слюзар З.Л. (м. Львів), Стахняк О.В. (м. Львів), Тарасюк О.І. (м. Львів),
Ryszard Kurzawa (м. Рабка-Здруй, Польща),
Alicja Widerska-Kurzawa (м. Вроцлав, Польща),
Maciej Kaczmarek (Бялисток, Польща),
Violetta Opoka-Winiarska (м. Люблін, Польща)

Наші координати:

Телефонуйте:
т/ф (032) 2938250; т. (032) 2930500
Пишіть:
79059, м. Львів, вул. П. Орлика, 4,
КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»
Дитячий алергологічний центр
e-mail: alergolog.mdkl@gmail.com

Друк ТзОВ «Простір-М»
Свідоцтво ДК № 5068 від 22.03.2016 р.
Тел.: (032) 261-09-05,
e-mail: prostir.druk@gmail.com

МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЇ ОЧИМА ЛІКАРЯ ПЕРШОГО КОНТАКТУ : КОЛИ І ЯК ЇЇ ВИКОРИСТОВУВАТИ?

Протягом останніх років поширеність алергічних захворювань набуває пандемічних масштабів. Сьогодні збулися пророчі слова нашого відомого співвітчизника академіка О.О. Богомольця, який багато років тому сказав, що «прийде час і алергія буде на устах і в думках кожного клініциста». Практично щороку росте частота даної патології, водночас спостерігається пізня діагностика алергічних захворювань навіть у сім'ях, де прослідковується обтяжена атопією спадковість. Така складна ситуація диктує потребу пошуку нових, точних методів специфічної діагностики алергії.

У даній публікації хочемо зупинитися на сучасних можливостях специфічної діагностики алергії *in vitro*. Відкриття в кінці 1960-х р.р. IgE дало початок новому підходу в діагностиці алергії: практично була відкрита ера можливостей визначити рівень специфічних IgE до конкретних алергенів [2]. Протягом багатьох років обсяг знань щодо методик визначення специфічних IgE постійно збільшувався, вдосконалювалася якість тестування. Ще зовсім недавно для проведення такої діагностики застосовували виключно екстракти алергенів. Але сьогодні доведено, що цільний алерген складається з компонентів (білкових молекул), частина з яких може бути замаскована (ніби не видна в нативному алергені). Алерген містить багато епітопів і чим більше їх, тим більше сценаріїв алергії він може реалізувати [2,3]. Така ситуація диктувала потребу подальшого вдосконалення алергодіагностики. На наших очах твориться просто революція в алергології, яку започаткував професор Віденського університету А.Валента, запропонувавши молекулярну (компонентну) діагностику алергії. На сьогодні ВООЗ саме цей метод визнає найбільш інформативним щодо ідентифікації білків, винних у розвитку алергічних реакцій [6]. Водночас навіть сьогодні серед лікарів є скептики, які неоднозначно відповідають на питання : Молекулярна діагностика алергії – мода чи потре-

ба? Знання щодо цього методу діагностики протягом останніх років постійно вдосконалюються і нині в час, щоб їх узагальнити. У даній публікації ми не прагнемо провести широкомасштабний аналіз усіх відомих молекул (компонентів) алергенів, а хочемо показати конкретні практичні рішення щодо можливостей застосувати цей метод і його роль у підвищенні ефективності лікування пацієнтів з симптомами алергії. Іншими словами, хочемо подивитися на молекулярну діагностику алергії очима лікаря першого контакту. Коли і як її використовувати? Як інтерпретувати дані? Молекулярна алергодіагностика, без сумніву – ефективний метод, лише в досвідчених руках лікаря, який має відповідні знання.

Сьогодні алгоритм діагностики алергічних захворювань згідно рекомендації міжнародних настанов повинен виглядати таким чином:

Перший етап : збір анамнезу, об'єктивне обстеження, у разі харчової алергії - харчовий щоденник та елімінаційно-провокаційний тест. Другий етап: Визначення *in vitro* рівня специфічних IgE в реакціях з екстрактами алергенів IgE і/або шкірні прик-тести. Третій етап : молекулярна (компонентна) діагностика алергії [1].

Сьогодні найбільш чутливим і високоточним методом визначення специфічних IgE в крові пацієнта визнана технологія ImmunoCAP (виробництво компанії Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеція). Нині у світі 80% виявлення специфічних імуноглобулінів IgE виконується власне даним методом [6]. ВООЗ визнає діагностику з використанням ImmunoCAP «золотим стандартом», оскільки ця методика довела свою точність і стабільність результатів у незалежних дослідженнях [8]. У настановчому документі Всесвітньої Організації Алергологів вказано : «Технологія ImmunoCAP з понад 6000 наукових статей, які демонструють її клінічну цінність, сьогодні сприймається як «еталонний стандарт» для тестування IgE-антитіл *in vitro*» [3. 5]. На переваги

методу ImmunoCAP вказує Глобальний Атлас Алергії, опублікований Європейською академією алергології і клінічної імунології: «Сьогодні системою, яка найчастіше застосовується для визначення алерген-специфічного IgE, є система ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Упсала), яка вважається «золотим стандартом» для діагностики алергічних станів *in vitro*» [9]. Дана методологія дозволяє визначати рівень специфічних IgE і до екстрактів алергенів, і до окремих компонентів (білкових молекул) алергенів.

Коли в умовах практичної медицини потрібна молекулярна діагностика алергії? Хто повинен вирішувати питання щодо потреби провести таку діагностику? Відповідь однозначна: лише лікар, який має відповідні знання в цій галузі. Адже існують різні методи компонентної діагностики алергії, і вибір методу залежить від анамнезу хвороби пацієнта, особливостей її клінічних симптомів. Зокрема, анафілаксія в анамнезі, прогнозована полісенсibilізація і неможливість визначити причину алергії іншими методами є показаннями до проведення комплексного (мультиплексного) обстеження (методи ISAC, ALEX). Тоді як потреба до обстеження (конкретизації) причин алергії в певній групі алергенів є показаннями до застосування фрагментарного дослідження з використанням різних панелей алергенів.

Треба визнати, що молекулярна діагностика алергії дуже часто необхідна у разі потреби прогнозування важкої системної алергічної реакції – анафілаксії. Анафілаксія – це тяжка форма, потенційно загрозлива для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках [11].

Анафілаксія розвивається у 0,5 – 2,0 % людей. Основними тригерами в розвитку анафілаксії у дітей є харчові продукти (40 – 45 %), медикаменти (30

– 35 %), жалючі комахи та латекс (10 – 12 %), інше (10 – 15%) [1, 10].

Найчастіше першим дзвіночком алергічної патології є харчова алергія, яка як правило, стартує у немовлят і дітей раннього віку. Серед основних продуктів, які можуть спричинити анафілаксію у дітей, є молоко, яйця, соя, пшениця, арахіс, горіхи та морепродукти [12]. Найпоширенішою причиною летальних наслідків серед харчових алергенів у загальній популяції є вживання арахісу [4].

Молекулярна діагностика алергії дозволяє прогнозувати ризик харчової анафілаксії на підставі визначення групової приналежності білка. Сьогодні треба знати, що визначальними в даному плані є: запасні білки (storage protein), білки-переносники ліпідів (lipid transfer protein), тропоміозини (tropomyosin proteins), парвальбуміни (parvalbumin) [1].

Запасні білки (storage protein): стабільні у разі термічної обробки, асоційовані з тяжкими і системними реакціями: алергени горіхів і насіння. Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 – арахіс; Cor a 9, Cor a 14 – лісовий горіх; Jug r 1, Jug r 2 – волоський горіх; Gly m 5, Gly m 6 – соя; Tri a 19 – пшениця.

Запасні білки поділяються на альбуміни (2S-альбуміни або конглютини) і глобуліни (7S-глобуліни – віциліни та 11S-глобуліни – гліциніни і леґуміни).

Запасні білки в основному представлені 2S-альбумінами, які, в свою чергу, належать до суперродини проламінів, до якої також входять неспецифічні білки-переносники ліпідів, інгібітори альфа-амілази / трипсину, білки запасу зернових – проламіни. Вони є мажорними харчовими алергенами в насінні багатьох рослин (однодольних і дводольних), які є важливим живильним середовищем під час проростання і росту.

2S-альбуміни відрізняються великою кількістю сірковмісних амінокислот. Вони викликають сенсibiliзацію безпосередньо через травний канал, однак висока стабільність їх внутрішньої білкової структури дозволяє припустити, що ці білки здатні долати бар'єр слизової оболонки кишок, викликаючи сенсibiliзацію і формування алергічної відповіді. Всі 2S-альбуміни мають схожі фізико-хімічні властивості, високу стійкість до теплової денатурації (смаження, випікання, варіння), гідролізу шлунковими протеазами (пепсин, трипсин), тому демонструють високу алергенну властивість. Проте слід пам'ятати, що не всі 2S-альбуміни є мажорними алергенами. Скелет цистеїнових залишків 2S-альбумінів є висококонсерватив-

ним, існує низька гомологія амінокислотних послідовностей всередині та ззовні видів рослин. В цілому ступінь гомології амінокислотних послідовностей 2S-альбумінів коливається від 14 до 40%. Хоча 2S-альбуміни мають високу структурну гомологію, перехресна реактивність не є частою у цій родині білків [10].

2S-альбуміни були ідентифіковані у таких продуктах: східній гірчиці (Bra j 1); рапсі (Bra n 1); чорній гірчиці (Bra ni 2S альбумін); ріпі (Bra r 1); нуті (Cic a 2S альбумін); гречці (Fag e 10, Fag e 16); сої (Gly m 2S альбумін); насінні соняшника (Hel a 2S альбумін); чорному грецькому горосі (Jug n 1); кеш'ю (Ana o 3); мигдалі (Pru du 2S альбумін); рицині (Ric c 1, Ric c 3); насінні кунжуту (Ses i 1, Ses i 2); жовтій гірчиці (Sin a 1); горісі пекан (Car i 1); бразилійському горісі (Ber e 1); арахісі (Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7); лісовому горісі (Cor a 14); фісташках (Pis v 1) [12].

Білки-переносники ліпідів (lipid transfer protein): стабільні у разі термічної обробки, асоційовані з тяжкими і системними реакціями: алергени фруктів, овочів, горіхів, пилку. Pru P 3 – персик; Mal d 3 – яблуко; Cor a 8 – лісовий горіх; Jug r 3 – волоський горіх; Ara h 9 – арахіс; Tri a 14 – пшениця; Gly m 1 – соя [12].

Тропоміозини (tropomyosin proteins): стабільні у разі термічної обробки, асоційовані з тяжкими і системними реакціями. Існує висока спорідненість і ризик перехресної реакції всередині родини: алергени морських продуктів, кліщів, тарганів, нематод – Pen a 1 – коричневі креветки, Pen m 1 – тигрові креветки [11].

Парвальбуміни (parvalbumin): стабільні у разі термічної обробки, асоційовані з тяжкими і системними реакціями. Високий ризик перехресних реакцій: алергени риб і амфібій. Gad c 1 – тріска, Sur c 1 – короп [12].

Харчова анафілаксія в ранньому віці може перебігати з розвитком неспецифічних симптомів, серед яких є постійний плач дитини, сонливість, слюзотеча, болі в горлі, тривога, оніміння кінцівок, порушення ковтання та вимови [1]. У дітей важко з'ясувати тригери, менш інформативними є збір анамнезу та суб'єктивна оцінка скарг, часто симптоми є транзиторними або виражені неяскраво. У літературі описані труднощі ідентифікації анафілаксії у дітей раннього віку через поширеність в даній віковій категорії вірусних екзантем, респіраторних симптомів при вірусних інфекціях, болів в животі (гастроезофагальний рефлюкс, закрепити), а також розвиток тахікардії че-

рез плач чи дискомфорт [3].

Існує практична класифікація важкості анафілактичної реакції, згідно якої виділяють три ступені її розвитку: легкий, середній, важкий. При цьому можуть уражатися різні органи-мішені: шкіра, травний канал, серцево-судинна та нервова системи [5].

Шкірні симптоми наявні переважно в усіх дітей раннього віку у разі розвитку анафілаксії. При цьому можуть спостерігатися різні прояви: висипання, свербіж, гіперемія, набряк. Слід зазначити, що в даній віковій групі свербіж наявний частіше на долонях, стопах, голові, проте може бути і генералізований. Шлунково-кишкові симптоми – від легкого свербіжу чи відчуття поколювання в роті, нудоти до спастичних болів у животі, повторного блювання, діареї. Респіраторні симптоми – закладеність носа, ринорея, хриплисть, бронхоспазм, ціаноз, зупинка дихання. Серцево-судинні зміни – тахікардія, брадикардія, гіпотензія, колапс, порушення ритму, зупинка серця. Неврологічні симптоми – зміна активності, в'ялість, маячіння, боязнь смерті, сплутана свідомість, втрата притомності [8].

Найчастіше ранніми гострими ознаками анафілаксії є слизові виділення з носа, свербіж очей, губ, вух, набряк лица. Важкі реакції асоціюються з розвитком бронхоспазму і ларингоспазму. Можливий розвиток абдомінальних симптомів (гострий біль у животі, блювання, діарея) і гіпотензії [10].

Симптоми та ознаки анафілаксії зазвичай розвиваються від кількох хвилин до двох годин після контакту з алергеном. Якщо говорити про харчову алергію, то симптоми у разі IgE-залежної алергії розвиваються переважно через 15–30 хв після спожитого продукту.

Впродовж останніх років суттєво розширилися можливості прогнозування розвитку харчової анафілаксії на підставі застосування молекулярних методів діагностики. Представляємо два клінічні випадки розвитку анафілаксії у пацієнтів раннього віку, які спостерігаються в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру, що функціонує на базі НКП "Комунальна міська дитяча клінічна лікарня м. Львова".

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК №1.

Пацієнт Марко, 2 роки 11 місяців.

Народився від 1 вагітності, 1 поло-гів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений: у батька бронхіальна астма й алергічний

риніт. У 2 місячному віці виникли перші висипання на шкірі. На цей момент мама годувала виключно грудним молоком. Лікарем була скорегована дієта матері-годувальниці (виключення молочних продуктів та телятини), всі симптоми регресували. В 5-місячному віці у зв'язку зі зменшенням кількості грудного молока батьки самостійно ввели кисломолочну суміш. Упродовж двох діб споживання суміші стан дитини поступово погіршувався: виникли неспокій, плач, з'явився генералізований висип на тілі. З даними скаргами звернулися до лікаря-алерголога. Призначено суміш на основі повного гідролізу білка, яку дитина приймала впродовж наступних семи місяців. Поступово згідно віку вводилися безмолочні прикорми (овочі, фрукти, крупи, м'ясо).

В однорічному віці провели визначення специфічних IgE в крові (R-Biopharm AG, Німеччина) й отримали такі результати: молоко 2,51 МО/мл (2 клас), α -лактоальбумін – 0,60 МО/мл (1 клас), β -лактоглобулін – 3,15 МО/мл (2 клас), казеїн – 1,7 МО/мл (2 клас), бичачий сироватковий альбумін – 0,49 МО/мл (1 клас), лісовий горіх – 2,91 МО/мл (2 клас).

Після проведеного тестування дитині запланували оральну провокаційну пробу з молоком і призначили повну елімінацію горіхів.

За 4 тижні до проведення проби проводилася діагностична елімінація продукту (молока і його похідних). Пацієнту виключили ліки, які можуть вплинути на реакцію – антигістамінні (на 10 днів), глюкокортикостероїди (на 3 тижні).

Оральну провокаційну пробу з безлактозним молоком провели за методикою Регіонального Центру Венето Діагностики та Лікування Харчової Алергії Університетської Лікарні м. Падую, Італія (керівниця – професорка Антонелла Мураро).

У клініці дитина спожила 66 мл безлактозного молока (100 мл молока – 3,3 г протеїну) і сумарно отримала 2,178 г протеїну. В процесі проби виникли генералізовані висипання на тілі, свербіж. Дитині введено довенно антигістамінний препарат I покоління та глюкокортикостероїд.

Таким чином, у дитини підтверджено алергія до білків коров'ячого молока. Рекомендовано: щоденно вживати молоко в об'ємі 20 мл (0,66 г протеїну) з метою формувати толерантність до даного продукту. За відсутності симптомів загострення заплановане поступове збільшення об'єму продукту під контролем лікаря.

У 2 річному віці дитини була проведена комплексна молекулярна діа-

гностика із застосуванням обстеження ALEX. Загальний IgE – 8 KU/L.

МОЛОКО: коров'яче молоко Bos d₁ milk (E) – 1,54 KU_A/L (2 клас), Bos d 5 (M) – 0,45 KU_A/L (1 клас), Bos d 8 (M) – 0,30 KU_A/L (1 клас); коза Cap h₁ milk (E) – 1,14 KU_A/L (2 клас); вівця Ovi a₁ milk (E) – 0,69 KU_A/L (1 клас).

ГОРІХИ. Горіх лісовий Cor_a hazel (E) – 4,30 KU_A/L (2 клас), горіх лісовий Cor a 11 (M) – 0,34 KU_A/L (1 клас), **горіх лісовий Cor a 14 (M) – 6,80 KU_A/L (3 клас)**. Горіх волоський Jug r₁ nut (E) – 3,41 KU_A/L (2 клас), **горіх волоський Jug r 1 (M) – 3,76 KU_A/L (2 клас), горіх волоський Jug r 2 (M) – 1,81 KU_A/L (2 клас)**. Пекан Car i (E) – 5,16 KU_A/L (3 клас).

ІНШЕ: Гірчиця Sin (E) – 0,51 KU_A/L (1 клас).

Впродовж 14 місяців індукції оральної толерантності вдалося досягнути ліберальної молочної дієти. Дитині призначена строга елімінація горіхів, гірчиці та їх похідних.

У віці 2 роки 9 місяців під час перебування в ресторані дитину пригостили шматком торта з горіхами. Мати в цей час вийшла на вулицю погуляти з меншою дитиною, а батько відволікся розмовами з друзями. Приблизно через 3 хвилини дитина стала різко неспокійною, безперервно плакала і спостерігалася порушення мови. Про даний епізод повідомили маму, тому вона пильно спостерігала за симптомами і приготувала аптечку невідкладної терапії. Через 5 хвилин виникли генералізовані висипання на тілі, через 7 хвилин – різкі болі в горлі та животі, через 10 хвилин – бронхіальна обструкція. Мати ввела одну дозу епінефрину (EpiPen Junior 0,15 мг) та зробила одну інгаляцію сальбутамолу 100 мкг. Шлунково-кишкові та респіраторні симптоми повністю зникли через 10 хвилин, висипання регресували до 40 хвилин, проте ще впродовж трьох годин спостерігалися блідість шкіри покривів та скарги дитини на болі голови (пов'язано з введенням епінефрину). Вимірювання артеріального тиску дитині не проводили. Хлопчик свідомості не втрачав.

Батьками було порушено основне правило – повна елімінація горіхів з раціону та контроль за випадковим потраплянням їх в організм дитини. На щастя, мати пройшла навчання для батьків у Львівському міському дитячому алергологічному центрі щодо алгоритму дій надання допомоги дитині до приїзду бригади швидкої допомоги і була забезпечена засобами невідкладної допомоги.

У хлопчика симптоми анафілаксії розвинулися системно (шкірні, шлунково-кишкові, респіраторні, невро-

логічні) і швидко (перші скарги через 3 хвилини з моменту споживання винного продукту).

Нами проведений аналіз причини анафілаксії у пацієнта. У хлопчика були виявлені антитіла до запасних білків (storage proteins) – **Cor a 14, Jug r 1**, алергія до яких часто зберігається впродовж всього життя. Ця група здатна викликати важкі системні реакції, анафілаксію. Сенсibilізація переважно відбувається в ранньому дитячому віці, навіть без прийому в їжу.

Молекула Cor a 14 (*Corylus avellana*, ліщина звичайна) належить до родини Betulaceae (березові), біологічна функція – 2S-альбумін, молекулярна маса – 13 – 14 кДа. Алерген належить до групи запасних білків, які містяться в лісовому горісі у великій кількості. Наявний у насінні бавовни, соняшника, гірчиці, кунжуту, а також інших видів горіхів – бразилійського, грецького, арахісу, кеш'ю. Не має зв'язку з пилом рослин.

Молекула Jug r 1 (*Juglans regia*, горіх грецький) належить до родини Juglandaceae (горіхові), біологічна функція – 2S-альбумін, молекулярна маса – 14 – 16 кДа.

Клінічне значення: пов'язаний з важкою реакцією. Нами були проаналізовані молекули анафілаксії. На рисунку 1 показано ризик розвитку анафілаксії, зокрема наявність у пацієнта молекул з групи запасних білків, а саме: **горіх лісовий Cor a 14 та горіх волоський Jug r 1**.

Таким чином, на підставі аналізу даних анамнезу та лабораторних показників батькам були надані рекомендації:

1. Повна елімінація горіхів, сезаму з раціону і помешкання, де проживає дитина. Бути обережними у закладах масового харчування, оскільки там можуть потрапляти до страви сліди заборонених для дитини продуктів (під час приготування випічки, соусів, салатів або сервірування страв).
2. Забезпечити наявність автоін'єктора з епінефрином. Батьки повторно пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК №2.

Пацієнтка Соломія, 2 роки 6 місяців. Народилася від 3 вагітності, 2 пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений: у батька поліноз. Упродовж першого року життя була виражена сухість шкіри, періодично користувалися емолієнтами.

У віці 1 рік 9 місяців був гострий обструктивний бронхіт, лікувалася амбулаторно під контролем сімейного лікаря. До алерголога не зверталися, гіпоалергенної дієти ніколи не застосовували.

У 2 роки 3 місяці дитина перебувала з батьками на дачі. На столі була сушена риба – короп і тріска. Дівчинка тримала в руках рибу і бавилася нею. І раптом батьки почали спостерігати появу плямистих зливних висипань на тілі, почули часте дихання зі свистом на відстані, побачили страх в очах дитини. Часовий інтервал розвитку симптомів чітко з'ясувати не вдалося, приблизно 20 – 40 хвилин з моменту контакту з алергеном. Вони терміново поїхали в медичну установу, де дом'язово ввели дексаметазон і супрастин. Прояви гострої алергічної реакції спостерігалися вперше в житті.

У дівчинки був розвиток анафілаксії, симптоми розвинулися системно (шкірні та респіраторні) і швидко (20 – 40 хвилин).

Дитина була проконсультована лікарем-алергологом і пройшла комплексне обстеження ALEX. Загальний IgE – 2 928 KU/L.

РИБА. Атлантична тріска Gad m (E) – 45,66 KU_A/L (4 клас), Gad m 1 (M) – 46,67 KU_A/L (4 клас), Gad m 2 + 3 (M) – 3,36 KU_A/L (2 клас). Короп Сур с 1 (M) – 42,61 KU_A/L (4 клас). Оселедець атлантичний Clu h (E) – 5,79 KU_A/L (3 клас), оселедець атлантичний Clu h 1 (M) – 49,05 KU_A/L (4 клас). Лосось Sal s (E) – 2,42 KU_A/L (2 клас), Sal s 1 (M) – 45,58 KU_A/L (4 клас). Атлантична скумбрія Sco s (E) – 0,53 KU_A/L (1 клас), Sco s 1 (M) – 48,82 KU_A/L (4 клас). Тунець Thu a (E) – ≤ 0,10 KU_A/L (0 клас), Thu a 1 (M) – 43,12 KU_A/L (4 клас). Риба-меч (Xip g 1) – 43,83 KU_A/L (4 клас).

Результати тестування були дуже несподіваними для батьків. Вони не могли погодитися з тим, що в їхньої

дитини розвинулася важка реакція на рибу, бо ніхто з членів сім'ї не любить рибу і її практично ніколи вдома не було. Такому факту є наукове пояснення, відповідь на яке дає аналіз причин анафілаксії.

Аналіз причини анафілаксії у пацієнтки дозволив виявити антитіла до парвальбумінів – Сур с 1 – короп, Gad m 1 – тріска, Clu h 1 – оселедець атлантичний, Sal s 1 – лосось, Sco s 1 – атлантична скумбрія, Xip g 1 – риба-меч. Ця група здатна викликати важкі системні реакції, анафілаксію. Сенсibilізація може відбуватися в ранньому дитячому віці навіть без прийому в їжу.

Молекула Gad с 1 (*Gadus morhua*, атлантична тріска) належить до родини Gadidae (тріскові), біологічна функція – парвальбумін, молекулярна маса 12,3 кДа. Належить до родини парвальбумінів – невеликих кальцій-зв'язуючих буферних білків, які містяться в м'язах хребетних і беруть участь у розслабленні м'язів. Є не лише основним алергеном тріски, а маркером алергії на рибу. Його алергенна активність залежить від амінокислотних послідовностей, а не від конфігурації білка. Сенсibilізація виникає незалежно від температурної обробки та дії ферментів травного каналу. Алергічні реакції можуть виникати у разі споживання риби, вдиханні випарів під час приготування чи дотику до шкіри. Існує велика перехресна реактивність між різними видами риб.

Підсумовуючи дані анамнезу й отриманих лабораторних даних, батькам були надані такі рекомендації:

1. Повна елімінація риби та морепродуктів з раціону і помешкання де проживає дитина. Бути обережними у закладах масового харчування, оскільки там можуть потрапляти до страви сліди білка риби (у процесі готування, смаження, сервірування). Уникати суші барів.

2. Забезпечити наявність автоін'єктора з епінефрином. Батьки пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

3. Не відвідувати дельфінарії, зоопарки, оскільки там використовують рибу для харчування тварин. Не брати дитину на риболовлю та уникати відвідування рибних господарств.

4. Динамічне спостереження сімейним лікарем за місцем проживання. Плановий візит до алерголога через 6 місяців.

Висновки

Визначаючи напрямок і глибину діагностичного пошуку із застосування специфічної алергодіагностики *in vitro*, ми мусимо думати, думати і ще раз думати над кожним пацієнтом. Підґрунтям для правильного рішення є знання сучасних, у тому числі молекулярних, методів алергодіагностики, а також логічне мислення і власний клінічний досвід. Не існує єдиного рецепту на всі випадки. Не можна говорити: Цей метод використовуємо завжди! або Цей метод не використовуємо ніколи! Ключ до успішного діагностичного пошуку – індивідуальний підхід. Медицина – не математика.

Можливо, завтра, а, може, післязавтра з'являться нові діагностичні можливості, адже „**Qui quaerit, invenit – хто шукає, знаходить**”. У цьому контексті дуже злободенно звучать слова Роберта Годдарі «Важко визначити межу неможливого: те, що вчора було тільки мрією, нині набуває рис надії і стає реальністю завтра».

Список літературних джерел
у редакції

СУЧАСНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Лікар завжди мусить передбачувати результати дії ліків...

Це передбачення стосується не тільки позитивного ефекту, але навіть негативного, як кажуть, «побічної дії»

В.Х. Василенко, терапевт, академік АМН СРСР

Ще у 1929 році Хенч звернув увагу на те, що в одного хворого на ревматоїдний артрит (РА) настало різке поліпшення в період захворювання на жовтяницю, в іншому випадку спостережене поліпшення перебігу хвороби під час вагітності, що було пояснено викидом «антивітамінної субстанції Х». В результаті її пошуків Хенч і Кендал дійшли висновку про можливу протизапальну роль похідних кортистерону.

21 вересня 1948 року хворому на РА з лікувальною метою вперше було здійснено ін'єкцію великої дози кортизону, що розпочало сучасну еру глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії.

Рецептори до ГКС наявні практично на всіх клітинах людського організму, що пояснює як плейотропність фармакологічної дії цих препаратів, так і неминучість розвитку їхніх небажаних ефектів у разі тривалого системного застосування. Звідси і перебільшена обережність окремих клініцистів до призначення цих препаратів, і «гормонофобія» батьків маленьких пацієнтів.

Проте протягом майже 70 років від першого введення ГКС залишаються найпотужнішими з протизапальних засобів.

Основним представником ГКС в організмі людини є кортизол. Продукт його метаболізму (кортизон) був першим штучним синтезованим ГКС, що став початковою базою для синтезу багатьох похідних, лише незначна частка з яких знайшла застосування в рутинній педіатричній практиці (рис. 1).

На сьогодні існує численна кількість синтезованих молекул ГКС. Незважаючи на спільність основних фармакологічних ефектів, їхня дія дещо відмінна у різних препаратах ГКС (табл. 1).

Механізм дії ГКС багатогранний. Їхній протизапальний ефект пов'язаний зі стабілізацією біологічних мембран. Стабілізація лізосомальних мембран у разі застосування ГКС відбувається шляхом гальмування перекисного окислення ліпідів і веде до обмеження викиду різних протеолітичних ензимів за межі лізосом, що запобігає деструктивним процесам у тканинах і зменшує запальні реакції (рис. 2).

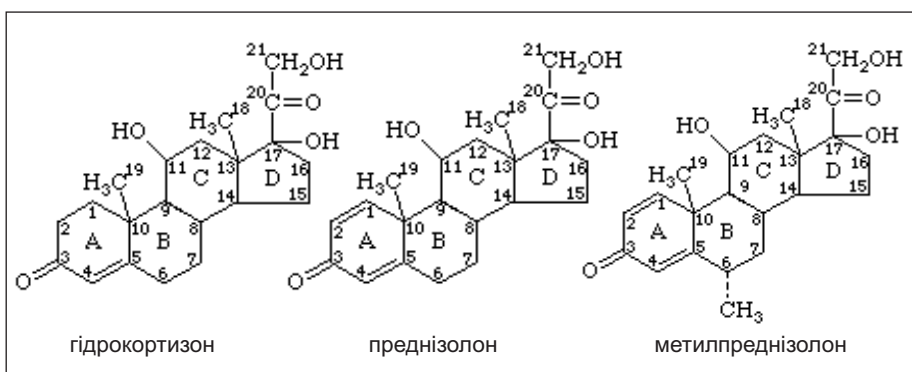


Рис. 1. Хімічні формули провідних глюкокортикостероїдів, які використовують у дитячій ревматології (<http://meduniver.com/Medical/Physiology/77.html>)

Табл. 1. Характеристика пероральних глюкокортикостероїдів (за Дядик А.І. та співавт., 2009)

Препарат глюкокортикостероїдів	Протизапальний ефект	Еквівалентна доза	Мінералокортикоїдний ефект	Плазмове напіввиведення
Кортизон Гідрокортизон	0,8 1	25 20	2+ 2+	30 90
Преднізон Преднізолон	3,5 4	5 5	1+ 1+	60 200
Метилпреднізолон Тріамцинолон	5 5	4 4	0 0	180 300
Дексаметазон	30	0,75	0	100-300

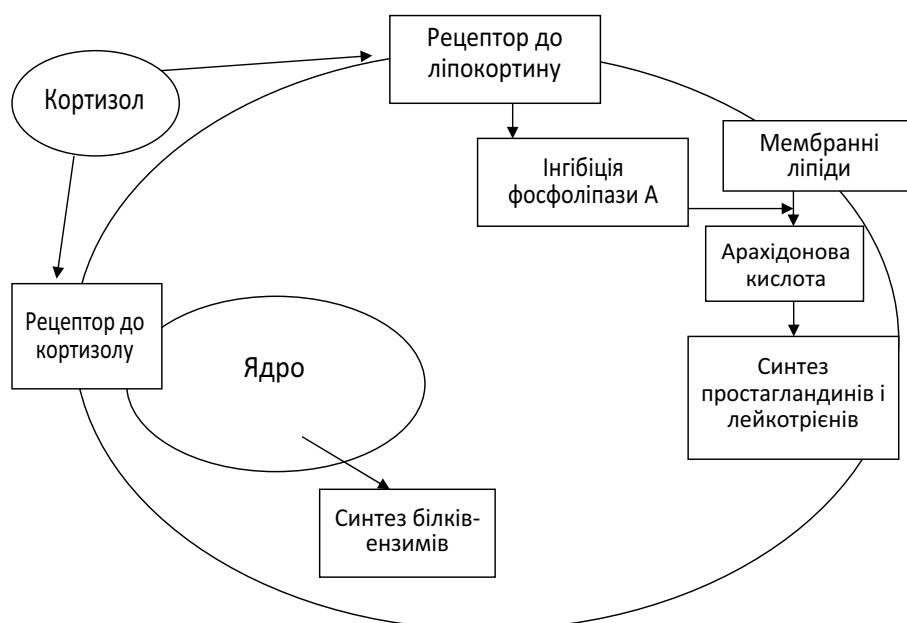


Рис. 2. Основні механізми дії глюкокортикостероїдів

На відміну від інших протизапальних засобів, у ГКС виражена й антипроліферативна дія. ГКС пригнічують проліферацію фібробластів і синтез колагену, а отже, і склеротичні процеси в цілому. Імуносупресивний ефект ГКС залежить від вибіркового гальмування функції і розвитку імунокомпетентних лімфоїдних клітин. Під впливом ГКС у тимусі відбувається руйнування утворених середніх і малих лімфоцитів, пригнічення подальшого утворення антитіл і ЦІК.

ГКС індуюють утворення ліпокортинів, які мають протинабрякову активність, у відносно великих дозах вони гальмують розвиток лімфоїдної і сполучної тканин, пригнічують активність гіалуронідази та сприяють зменшенню проникності капілярів. Під впливом ГКС затримується синтез і прискорюється розпад білків.

Зазначені ефекти досягаються завдяки як геномній, так і негеномній дії ГКС.

Негеномні ефекти ГКС розвиваються протягом секунд і хвилин, до них належать:

1. Посилення синтезу протизапальних білків (ліпокортини-1 пригнічують активність фосфоліпази А-2), інгібіція секреторної лейкоцитарної протеази (SLPI), триптази; синтез ІЛ-10, антагоніста рецептора до ІЛ-1 (ІЛ-1 Ра); нейтральних ендопептидаз - ферментів, що беруть участь у руйнуванні брадикініну і тахікінінів).

II. Посилення експресії β2-адренорецепторів.

Геномні ефекти ГКС відбуваються повільніше - протягом годин. Серед них найбільш важливі такі:

I. Пригнічення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1; ФНП-α; гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору; ІЛ-2; ІЛ-3; ІЛ-4; ІЛ-5; ІЛ-6; ІЛ-11; ІЛ-8) та інших месенджерів запалення - RANTES; MCP-1; MCP-3; еотаксину.

II. Інгібіція запальних ферментів (НО-синтетази, індукцибельної циклоксигенази-2 тощо).

III. Вплив на клітинні рецептори (наприклад, зменшення продукції та експресії ІЛ-ІІІ).

IV. Пригнічення продукції ІЛ-5 та колонієстимулювальних факторів сприяє зменшенню тривалості життя імунокомпетентних клітин.

V. Зменшення експресії молекул адгезії (ICAM-1, Е-селектину тощо).

Залежно від тривалості пригнічення синтезу адренокортикотропного гормону (АКТГ), яке викликане стандартною дозою (еквівалентною 50 мг преднізону), всі ГКС умовно можуть бути розподілені на три групи:

- ГКС *короткої дії* (гідрокортизон, кортизон, дефлазакорт), які пригнічують дію АКТГ менше, ніж на 36 годин;

- ГКС *проміжної дії* (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон), які пригнічують АКТГ протягом приблизно 48 годин;

- ГКС *тривалої дії* (дексаметазон, бетаметазон), які пригнічують АКТГ більше, ніж на 48 годин.

З огляду на геномний механізм дії ГКС зрозуміло, що тривалість їх ефекту безпосередньо не корелює з часом напіввиведення гормону з плазми. Наприклад, у кортизолу і дексаметазону (з плазмовим напіввиведенням 90 і 100 хвилин відповідно) є зовсім інший біологічний термін життя в тканинах, що становить 8-12 годин для кортизолу і 36-54 годин для дексаметазону.

Використання ГКС у лікуванні ревматичних захворювань (РЗ) базується на їх виразній протизапальній та імуносупресивній дії.

Головними показаннями до призначення ГКС у разі РЗ у дітей є:

- висока клініко-лабораторна активність захворювання;
- специфічне автоімунне ураження окремих органів і систем (очей, нирок, серця, ендокринних залоз, нервової системи);
- гострі імунні кризи.

Існують особливості показань до призначення ГКС при різних нозологічних одиницях.

Окрім того, ГКС обов'язково призначаються дітям з РЗ і вторинною наднирковою недостатністю як замісна терапія, у разі алергічних ускладнень у процесі лікування, за розвитку небажаних ефектів базової хворобо-модифікуючої терапії (БХМТ) (цитопенія, гепатит, тощо), коли зберігається активність хвороби та неможливо продовжити БХМТ.

Правильним методом призначення ГКС у ревматологічній практиці вважається застосування на початку курсу лікування більш великих доз гормонів (адекватно щодо активності конкретної хвороби) з їх подальшим поступовим зниженням і відміною за можливості. Дози і темпи їх зниження у разі різних РЗ значно різняться; неоднакові також реакції організму на припинення ГКС-терапії. ГКС можна призначати в комбінації з іншими антиревматичними препаратами, а за необхідності - з будь-якими іншими лікарськими засобами.

Глюкокортикоїдна терапія РЗ може бути:

- локальною (внутрішньосуглобове застосування);
- місцевою (зовнішньою - у вигляді мазей, аплікацій, введення шляхом фоно- та електрофорезу);
- системною (пероральна і парентеральна).

Локальна та місцева ГКС-терапія використовується переважно у дітей з ураженнями суглобів.

У великі суглоби (колінний, плечовий, гомілковий) може бути введено 1 мл (40 мг) метилпреднізолону або 1 мл (7 мг) бетаметазону, у середні (ліктьові, променево-зап'ясні) - максимально 0,5-0,7 мл, у дрібні - 0,1-0,2 мл. Введення ГКС у кульшові суглоби **НЕ** рекомендується, оскільки може розвинути аваскулярний некроз голівок стегнових кісток. За потреби одночасного введення ГКС у кілька суглобів вважається доцільним вводити не більше 1 мл цього препарату загалом.

Особливості призначення ГКС в терапії ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Показання до призначення локальної терапії глюкокортикостероїдами у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Показання до призначення	Різновид препарату глюкокортикостероїдів		
	Метилпреднізолон	Бетаметазон	Триамцинолон
Синовіт з переважанням ексудативних процесів	Дрібні, середні, великі суглоби	Дрібні, середні, великі суглоби	Великі суглоби, тендовагініти, бурсити
Больовий синдром у суглобах з переважанням проліферації	Показаний	Показаний	Не показаний (може викликати атрофію м'яких тканин)
Синовіт окремих суглобів за наявності системних проявів хвороби	Може бути використаний за наявності лише одного симптому, що супроводжує активний синовіт, - лімфопроліферативного синдрому, субфебрильної лихоманки або висипу.	Може бути використаний у разі фебрильної лихоманки, кардиту, полісерозитів, проте перевага надається корекції системної дози або призначенню генно-інженерної біологічної терапії (ГІБТ)	
Синовіт у хворого синдромом екзогенного гіперкортицизму	Показаний	Не показаний (посилює прояви синдрому Кушинга)	Не показаний (посилює прояви синдрому Кушинга)

За недостатнього або короткочасного ефекту внутрішньосуглобового введення ГКС, ми маємо позитивний досвід застосування їхньої комбінації з інтраартикулярними ін'єкціями цитостатичних препаратів (циклофосфамід).

Потреба в частому (частіше 1 разу на місяць) інтраартикулярному введенні ГКС, згідно наших спостережень, відображає неадекватність системної протиревматичної терапії і вимагає її корекції.

Локальне застосування ГКС проти-показане у разі:

- підозри на інфекційний (септичний процес) у первинних випадках або ускладнень лікування ЮІА;
- наявності геморагічного синдрому;
- неексудативного характеру артриту;
- виразній деформації суглобу (порушуються анатомічні співвідношення між суглобовими поверхнями (конгруентність суглобів) та підвищується ризик розвитку ускладнень);
- підозри або попереднього асептичного некрозу суглобовітряних кісток;
- відсутності або маловираженого ефекту від 2-ох попередніх уведень;
- великої кількості «активних» сино-вітів.

Слід пам'ятати, що часте, повторне інтраартикулярне введення ГКС призводить до збільшення періартикулярного остеопорозу, підсилює деструктивні зміни у хрящі, підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень і гіпотрофії прилеглих тканин.

Нова редакція Національного протоколу передбачає можливість призначати ГКС внутрішньосуглобово у разі встановленні діагнозу ЮІА усім хворим. У пацієнтів з ураженням < 5 суглобів рекоменду-

ється призначати інтраартикулярно ГКС пролонгованої дії (тріамцінолон).

Використання внутрішньосуглобових ін'єкцій ГКС для лікування активного артриту рекомендовано незалежно від застосування БХМТ або генно-інженерної біологічної терапії (ГІБТ). Внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС, які приведуть до клінічного поліпшення артриту, можна повторювати за необхідності принаймні 4 місяці. Скорочення тривалості клінічної відповіді може означати необхідність ескалації системної терапії.

Досі залишаються дискусійними такі питання:

1. Чи проводити інтраартикулярні введення ГКС за великої кількості «активних» синовітів, яка частота введень є оптимальною?
2. Чи здатні внутрішньосуглобові введення ГКС викликати системну дію?
3. Скільки попередніх таких уведень вважати критерієм недоцільності продовжити терапію з використанням виключно інтраартикулярних уведень ГКС?
4. Чи доцільно вводити інтраартикулярно пролонговані препарати ГКС?
5. Чи доцільно використовувати так звану «хімічну синовектомію»?

У разі внутрішньом'язового і доведеного введення середньотерапевтичних доз ГКС їх дія може бути більш короткочасною і в більшості випадків недостатньою для проведення тривалого лікування.

Оновлення рекомендацій EULAR з ведення хворих, які отримують ГКС проводилося багаторазово (2007-2010-1013 рр.). Проте рандомізовані клінічні дослідження (РКД), метою яких була оцінка ефективності, проведені лише у дорослих пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), поліміалгіями, раннім

РА, АНЦА-асоційованими васкулітами, а у разі системної склеродермії (ССД) вичалася лише пульс-терапія ГКС.

Незважаючи на відсутність педіатричних досліджень у цьому напрямі, ГКС-терапія входить у всі відомі рекомендації, оцінка її ефективності базується на проспективних клінічних дослідженнях.

ГКС залишаються препаратами вибору при всіх системних захворюваннях сполучної тканини. У ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» частота їх використання залишається значною (рис. 3).

Аналіз даних клінічного реєстру за свідчив, що за тривалого застосування ГКС перевага віддавалася призначенню метилпреднізолону (87 % випадків), у решти хворих використовувався преднізолон, лише у 4 % дітей із СЧВ – дексазон. Системні ГКС призначалися як препарат першого ряду з метою мінімізації активності хвороби до досягнення ефекту БХМТ, а також при розвитку побічних ефектів БХМТ і за недостатньої ефективності та високого ризику розвитку небажаних подій терапії НПЗП у разі пЮІА та ювенільного спондилоартриту (ЮСА) (табл. 3).

В останні десятиліття у ревматологічній практиці набула поширення **пульс-терапія надвисокими дозами ГКС**, для чого зазвичай застосовують метилпреднізолон (частіше солю-медрол), який вводять внутрішньовенно до 1 г / добу протягом 3 днів поспіль.

Найчастіше в дитячій ревматології застосовуються такі схеми пульс-терапії ГКС:

- класична пульс-терапія ГКС - 15-20 мг/кг метилпреднізолону (до 1000 мг/м²), що розчинені в 100-200 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози за 30-60 хвилин протягом 3 днів.

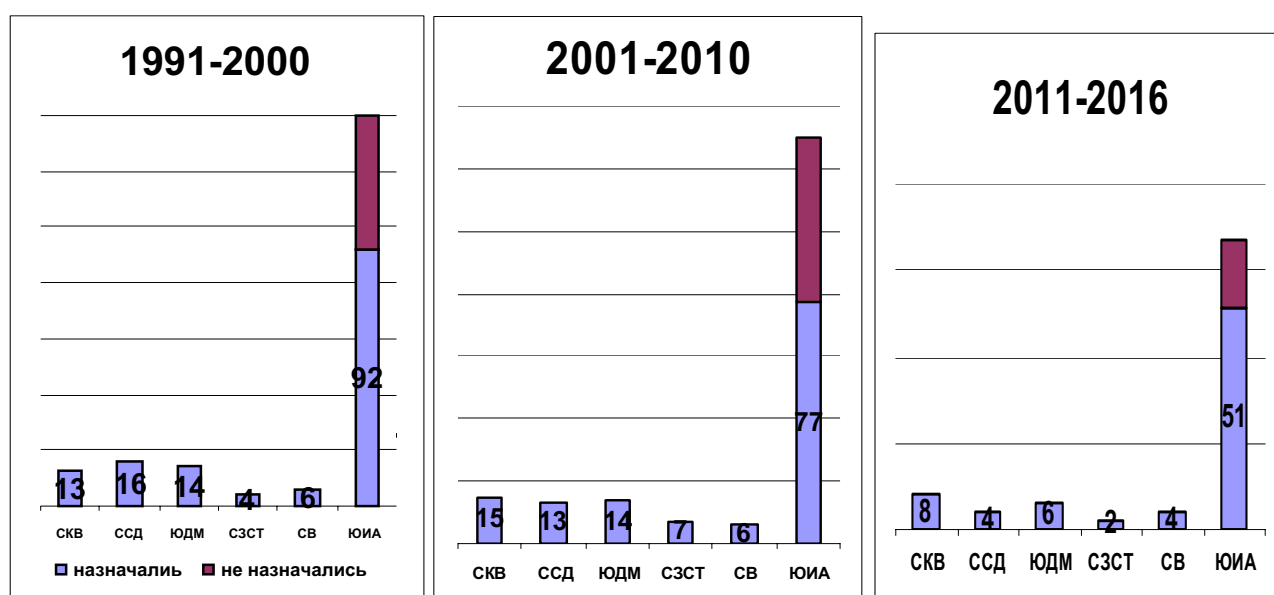


Рис. 3. Використання глюкокортикоїдної терапії у хворих на ревматичні захворювання за даними клінічного реєстру відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» у різні роки

Таблиця 3. Використання системних глюкокортикостероїдів у разі ревматичних захворювань у дітей у відділенні хвороб сполучної тканини ДУ «інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ»

Показники	СЧВ	ЮДМ	СВ	ССД/СЗСТ	ЮІА	
					сЮІА	пЮІА
Стартова доза per os (мг/кг)	1,8±0,45	0,75±0,28	2,23±0,51	1,21±0,19	1,12±0,09	0,82±0,19
Тривалість початкового курсу (міс.)	1,7±0,06	2,9±1,09	2,6±0,7	1,1±0,05	1,9±0,5	0,8±0,3
Частота використання пульс-терапії	11 %	7,6 %	83,3 %	5,7 %	8,9 % (до 2010) 3,6 % (з 2011)	0
Перехід на альтерную схему	22 %	0	0	0	0	0
Відмінено повністю	2,7 %	8,8 %	0	14,2 %	0 (до 2010) 16,6 % (з 2011)	17,1 % (до 2010) 68,2 % (з 2011)

У дітей може використовуватися такий розрахунок дози ГКС:

разова доза = 250 х площа поверхні тіла х індекс резистентності (ір)

ір = 3 - 6 міс. неефективного лікування;

ір = 2 - 2 і більше загострень за 6 міс з короткими ремісіями;

ір = 1 - 1 загострення за попередні 6 міс.

- *міди-пульс-терапія ГКС* – використовується доза ГКС у 2 рази менша, ніж при класичній, *міні пульс-терапія* - у 4 рази менша.
- *комбінована* - у 2-й день додатково вводять циклофосфамід з розрахунку 15-20 мг/кг.
- *синхронна*: 3-5 сеансів плазмафезу, після кожного з них проводиться введення метилпреднізолону, після 2-го сеансу – проводять введення циклофосфаміду (200-1000 мг).

З метою запобігання небажаним реакціям інфузія надвисоких доз ГКС може доповнюватися введенням у флакон 5000-10000 Од гепарину після введення димедролу і завершуватися введенням фуросеміду тощо.

Задля профілактики розвитку генералізованих інфекцій хворому додатково під час проведення ГКС-пульс-терапії можуть призначатися довенні імуноглобуліни й антибактеріальні препарати.

Повторні курси ГКС-пульс-терапії можуть проводитися тільки 1 раз на місяць.

Пульс-терапія ГКС не замінює перорального прийому ГКС, але дозволяє призначати їх в менших дозах і швидше зменшувати дозу до підтримувальної та запобіг розвитку ускладнень.

Пульс-терапія метилпреднізолоном досить добре переноситься дітьми. Основними небажаними її ефектами є тахікардія, гіперглікемія, підвищення артеріального тиску, артралгії, міалгії, гіперемія лиць, біль голови, запаморочення, зміна смаку, ейфорія.

У хворих на СЧВ показаннями для

проведення ГКС-пульс-терапії можуть бути: висока активність процесу, кризові стани, неефективність стандартного дозування, виражені явища васкуліту, цереброваскуліт, ураження нирок з розвитком нефротичного синдрому. У таких випадках пульс-терапія проводиться досить часто (за даними власного дослідження - в 11 % хворих).

Менша ефективність ГКС-пульс-терапії відзначається у хворих на *ювенільний дерматоміозит (ЮДМ)*, що може бути зумовлена міопатичною дією самих ГКС. Показаннями для проведення пульс-терапії у разі ЮДМ є: наростання дисфагії, розвиток альвеоліту, неможливість подолати міопатичний криз стандартними дозами ГКС.

У разі ЮІА *пульс-терапія ГКС* може бути проведена за наявності у хворого ревматоїдного васкуліту, особливо з розвитком нефриту, у разі наявності синдрому активації макрофагів (САМ), цитопенії і поліневропатії, плевриту, ураження легень або перикардиту.

Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ювенільний артрит (2012) передбачає можливість додатково призначати до пульс-терапії метилпреднізолоном при тяжких системних проявах у вигляді васкуліту, пневмоніту, кардиту, полісерозиту, тромбоцитопенії підшкірне введення метотрексату у дозі 15-20 мг/м² (Бережний В.В. і співавт., 2003).

Останнім часом здійснено вдалі спроби створити парентеральні ГКС пролонгованої дії: бетаметазон (целестон) і тріамцінолон (кеналог).

Основним методом лікування ГКС у ревматологічній практиці залишається **пероральний прийом ГКС-препаратів**. При цьому слід враховувати, що за активністю таблетки кожного з ГКС-засобів приблизно еквівалентні. Одна таблетка преднізолону і преднізону містить 5 мг, тріамцінолону і метилпреднізолону (урбазону) - 4 мг, дексаметазону (дексазону) і бетаметазону - 0,75 мг. Отже, за необ-

хідності заміни одного препарату іншим слід користуватися правилом: «таблетка за таблетку». У медичній літературі при описі доз і схем лікування *розрахунок йде на преднізолон*.

Тривале пероральне застосування низьких і середніх доз ГКС у педіатричній практиці має певні особливості.

- У дітей застосовують тільки синтетичні препарати з проміжним періодом напіввиведення – це преднізолон і метилпреднізолон.
- Пероральні ГКС є препаратами вибору у разі системних варіантах ЮІА, СЧВ, ЮДМ, системних васкулітах.
- Перевага надається «низьким» (< 7,5 мг/д у перерахунку на преднізолон) та «середнім» (7,5-30 мг/добу) дозам.
- Після мінімізації ефективності захворювання та досягнення ефекту БХМТ рекомендується максимально знизити дозу (за можливості до повної їх відміни).

Рекомендована тактика відміни пероральних ГКС:

- Категорично протипоказане повна відміна ГКС, які призначені в дозі 1 мг/кг/добу за преднізолоном і вище протягом 2-4 місяців після досягнення терапевтичного ефекту.
- Підтримувальну дозу (5-10 мг/добу за преднізолоном) дитина повинна отримувати не менше 6 місяців.
- Швидкість зниження дози ГКС визначається початковою добовою дозою.

За початкової дози преднізолону 15 мг/добу і більше рекомендоване її зниження по 1,25 мг 1 раз на 3-4 дні, при зниженні вихідної дози з 15 до 10 мг/добу - по 1,25 мг 1 раз на 5-7 днів. За вихідної дози з 10 до 5 мг/добу слід зменшувати по 1/2 таблетки через день (протягом 5 днів дитина перебуває на інтермітуючому режимі лікування, тобто отримує у парні дні певну дозу препарату, а в непарні - вона знижується на 1/2 таблетки). За відсутності синдрому відміни протягом наступних 5 днів дитина постійно приймає початкову дозу препарату (без 1/8 таблетки). За зниження дози з 5 мг/добу до повного скасування рекомендується зменшувати дозу не більше 1/2 таблетки 1 раз на 1,5-2 місяці (по 2 тижні інтермітуючого прийому, потім 4 тижні постійного прийому в новому дозовому режимі аж до повної відміни).

Інтермітуюча схема прийому ГКС може бути рекомендована на тривале застосування підтримувальної дози (за відсутності скарг в день прийому меншої дози або відсутності прийому препарату), що дозволяє зберегти функцію власних надниркових залоз і зменшує ризик розвитку небажаних подій тривалого лікування ГКС.

Незважаючи на суттєве зменшення системного призначення ГКС в останні роки, у клінічний реєстр відділення захворювань сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» за останні 20 років внесена численна кількість випадків ентерального та парентерального їх використання у лікуванні РЗ (табл. 4).

Таблиця 4. Частота використання системної глюкокортикостероїдної терапії дітей з ревматичними хворобами (за даними клінічного реєстру хворих відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ НАМНУ»)

Діагноз	Загальна кількість хворих	Частота використання ГКС, абс. числа (%)
Системний червоний вовчак	50	50 (100)
Ювенільний ідіопатичний артрит	324	178 (54,93)
Ювенільний дерматоміозит	83	73 (90,36)
Системна склеродермія	47	5 (10,63)
Геморагічний васкуліт	35	17 (48,57)
Інші васкуліти	9	9 (100)
Системні захворювання сполучної тканини	73	48 (65,78)
Гостра ревматична лихоманка	15	11 (73,33)
Всього	647	393 (60,74)

Існують певні особливості призначення системних пероральних ГКС при різних РЗ у дітей.

У разі **ЮІА використовуються нижчі дози ГКС**, які завжди призначаються на тлі БХМТ.

Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (2012), значне місце відведене більш ранньому використанню засобів біологічної терапії і суттєво обмежені показання для перорального призначення ГКС.

Дітям з низькою активністю системного ЮІА (активна лихоманка при оцінці лікарем і пацієнтом < 7) за відсутності факторів несприятливого прогнозу (6 місяців активної лихоманки, системних проявів або маркерів лабораторної активності) протягом 2 тижнів рекомендований прийом НПЗП, і лише при збереженні активності – призначення ГКС. У разі високого ступеня активності навіть за відсутності факторів несприятливого прогнозу хворим на системний ЮІА відразу призначаються ГКС.

Хворим на системний ЮІА у разі високого ступеня активності за наявності факторів несприятливого прогнозу відразу повинен бути призначений тоцилізумаб (за необхідності – доповнити цитостатичною або НПЗП-терапією). На жаль, виконання останньої рекомендації зовсім неможливе в умовах існуючої системи фінансування медичної галузі.

Нова редакція (2016) Клінічних настанов з лікування ЮІА підкреслює, що системні ГКС призначаються як швидкодіючий засіб хворим з високою активністю ЮІА, з органічними проявами хвороби (увеїт, перикардит тощо), пацієнтам з поліартрикулярним РФ⁺-ЮІА. Доза ГКС у разі тривалого використанні не повинна перевищувати 0,2 мг/кг маси тіла за преднізолоном.

Між іншим, сьогодні в світі дитячої ревматології відбувається певний ренесанс використання низьких доз ГКС на початку лікування ЮІА. Оновлені рекомендації ACR (American College of Rheumatology, 2011) інформують про те, що якщо дітей з локалізованою формою хвороби можна лікувати тільки одними внутрішньосуглобовими ін'єкціями ГКС, то діти з активни-

ми системними проявами, загальною лікарською оцінкою 5 балів або вище або з кількістю суглобів з активним запаленням щонайменше 4-х, повинні лікуватися ГКС та/або анакінрою. Терапія тільки ГКС не повинна перевищувати 2 тижні, а за збереження симптоматики відразу призначається генно-інженерна біологічна терапія (ГІБТ).

Діти із синдромом гіперактивності макррофагів (СМ) можуть отримувати системні ГКС, анакінру й інгібітори кальциневрину.

Принципи раціональної пероральної глюкокортикостероїдної терапії ЮІА

- початок лікування – за суворими показаннями (наявність системних проявів хвороби, високої активності з недостатнім ефектом НПЗП, зазначені вісцеральні ураження, небажані ефекти БХМТ);

- початкова доза ГКС обирається за стандартизованими показниками активності;

- за потенційною можливістю тривалого застосування ГКС перевага має надаватися використанню метилпреднізолону, зважаючи на менш виразні його побічні ефекти;

- добова доза ГКС розподіляється індивідуально з урахуванням фізіологічних циркадних ритмів і піків клінічних проявів системної запальної відповіді у конкретного хворого;

- під час вибору препарату ГКС, режиму його прийому та визначенні необхідного обсягу супутньої терапії враховують наявність коморбідної патології: хронічних інфекцій, у тому числі тубінфікування, порушення толерантності до вуглеводів, гастроентерогастральної патології, артеріальної гіпертензії, порушень психічної діяльності тощо;

- під час переходу на підтримувальні дози ГКС можливе використання альтернативної схеми терапії за умови її ефективності;

- бажано використання курсів з мінімальною тривалістю.

Існують певні особливості призначення ГКС і пацієнтам з іншими РЗ.

Хворим на **гостру ревматичну лихоманку** призначаються середні або високі дози ГКС, проте курс триває здебільшого 3-6 місяців.

Хворим на **системну склеродермію** ГКС призначаються у низьких і середніх дозах у разі розвитку міозитів, порушення ковтання, гострому ураженні легень, нирок і швидкого прогресування хвороби.

У дітей із **системними васкулітами** ГКС призначаються завжди, при цьому в гострій стадії процесу перевага надається використанню вищих доз (від 2 мг/кг/добу). Винятком є геморагічний васкуліт, при якому пероральні ГКС призначаються лише за наявності гломерулонефриту з нефротичним синдромом або абдомінального кризу.

Системна глюкокортикостероїдна терапія СЧВ. ГКС є препаратами вибору у разі СЧВ, які призначаються у 100 % випадків. За власними даними протягом 5 років вдалося повністю відмінити ГКС лише 2 пацієнтам із СЧВ. Стартова доза зазвичай становить 1-2,5 мг/кг на добу за преднізолоном. Тривалість призначення стартової дози у хворих на СЧВ становить 1-3 місяці (до повного клінічного ефекту). Хворі вимагають повільнішого зниження дози препарату порівняно з пацієнтами з ЮІА або гострою ревматичною лихоманкою, проте частіше можливий перехід на інтермітуючу схему.

Глюкокортикостероїдна терапія ЮДМ. Як і у разі СЧВ, ГКС є засобами вибору у хворих на ЮДМ: при встановленні діагнозу вони призначаються усім хворим. Протягом 5 років пероральні ГКС вдається відмінити лише у 9 % пацієнтів з ЮДМ. Стартова доза при ЮДМ дорівнює середньо терапевтичному рівню – 1-2 мг/кг на добу за преднізолоном, причому перевага також надається метилпреднізолону, його неефективність відзначено лише у 6 % випадків. Особливістю ГКС-терапії у разі ЮДМ є триваліше призначення стартової дози – до стійкого ефекту, який досягається впродовж 1-4 і більше місяців. Зниження дози ГКС повинно бути дуже повільним (не більше 1/4 дози протягом 1 місяця).

Через короткий проміжок часу від початку широкого застосування ГКС стало очевидним, що у разі тривалого системного використання середніх і високих доз цих препаратів неминуче розвиваються тяжкі токсичні реакції, які можуть повністю нівелювати позитивний ефект лікування.

Узагальнені небажані явища тривалої системної ГКС-терапії

- **Низькорослість.** Для профілактики розвитку даного стану рекомендується призначати ГКС дітям віком до 5 років і дітям препубертатного віку за чіткими показаннями. Призначення ГКС може призвести до повної зупинки росту й обмеження пубертатного ростового «стрибка». Діти із системним ЮІА (в меншому ступені з поліартрикулярним ЮІА) мають більшу схильність до розвитку низькорослості та диспропорційного фізичного розвитку.

- **Відставання у статевому розвитку.** Рекомендуються регулярні консультації відповідних спеціалістів.

Таблиця 5. Ефективність глюкокортикостероїдів у разі різних підтипів ідіопатичних запальних міопатій (за Є. Л. Насоновим, 1995)

Клінічні субтипи	Клінічні особливості	Тип антитіл, що виявляються у пацієнта	Ефективність ГКС-терапії
Антисинтетазний синдром	Гострий ПМ/ДМ, феномен Рейно, рука «механіка»	Антитіла до аміноацилсинтетаз і tPHK	Помірна з частими загостреннями під час зниження дози
Анти-SRP-синдром	Гострий тяжкий міозит, міокардит	Антитіла до часточок сигнального розпізнавання	Низька
Анти-Мі-синдром	Класичний ДМ	Антитіла до ядрово-білкового комплексу (кД)	Висока
Пережресні синдроми	Поліморфні клінічні прояви змішані захворювання сполучної тканини	Антитіла до РНП	Висока чи помірна

Таблиця 6. Частота і термін розвитку клінічних проявів небажаних ефектів глюкокортикостероїдів у дітей з ревматичними хворобами (дані ВЗСТ ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»)

Небажана дія	Термін розвитку	Частота, %
Дуже часті		
збільшення маси тіла та перерозподіл підшкірного жирового шару	2-4 тижні	100
остеопенічний синдром	3-4 тижні	100
трофічні ураження шкіри	4-5 тижнів	66,25
гірсутизм	3-4 тижні	46,82
Часті		
інфекційні ускладнення (піодермія, кандидози шкіри та слизових тощо)	2-4 тижні	29
артеріальна гіпертензія	3-4 тижні	24,93
затримка росту та/чи статевого розвитку	більше 1-2 міс.	22,64
міопатія	більше 1 міс.	20,61
Рідкі		
порушення толерантності до вуглеводів	3-4 тижні	3,81
ульceraція слизових оболонок травного каналу	2-3 тижні	7,13
стероїдний психоз	1-2 тижні	0,76
компресійні переломи хребта та великих трубчастих кісток	більше 3-4 міс.	0,76
асептичний некроз голівки стегнової кістки	кілька років	1,01
поліурія	2-3 тижні	0,76

• **Артеріальна гіпертензія** (ізолюване підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) або підвищення систолічного і діастолічного АТ). Доцільне моніторування АТ вже з початку призначення тривалого курсу високих доз ГКС. У разі гіпертензії та ураження нирок антигіпертензивні препарати можуть призначатися профілактично.

• **Стероїдний остеопороз** розвивається у всіх хворих. Нашвидка втрата кісткової маси на тлі лікування ГКС відбувається протягом перших 6-12 місяців терапії. Найвищий ступінь остеопорозу спостерігається у грудному і поперековому відділах хребта у вигляді зниження висоти тіл хребців і компресійних переломів, а також симптомів стискання корінців спинного мозку і вираженого больового синдрому у хребті, п'ятах, кульшових суглобах. Доцільною є регулярна (1 раз на рік) денситометрія.

• **Ожиріння**, яке має характерні риси: місяцеподібне лице, відкладення жиру на шиї, грудях, животі, стероїдний

«горб», атрофія м'язів рук і ніг.

• **Виразкові процеси у верхніх відділах травного каналу** у дітей спостерігаються зрідка. Перед призначенням ГКС доцільним є попереднє ендоскопічне обстеження хворого, а потім у процесі лікування ГКС – регулярний клінічний огляд, виявлення типових скарг, за їх наявності – рекомендовано проводити ендоскопічний контроль травного каналу. *Прийом ГКС не проводиться натщесерце.* З профілактичною метою при обтяженого анамнезу можливо призначати обволікальні засоби, антациди, інгібітори протонної помпи.

• **Стероїдна міопатія** у випадках різного підтвердженого міопатичного синдрому. Можуть призначатися трофічні засоби. Профілактики не потребує.

• **Задньокапсульна катаракта** потребує регулярного огляду окуліста.

• **Шкірні зміни** (гіпертрихоз, гнійна інфекція шкіри, стрії, травматизація шкіри, грубі рубці, погіршення загоєння ран, стероїдні вугри на обличчі та тулубі) – у разі

вираженості процесу доцільна консультація дерматолога.

• **Розвиток гормонорезистентності:** безперервні рецидиви захворювання під час лікування підтримувальними дозами ГКС.

• **Розвиток гормонозалежності:** загострення хвороби на тлі зниження дози або скасування ГКС.

• **Синдром відміни.**

У спостережених нами хворих також відзначені певні небажані ефекти ГКС (табл. 6).

Вважається, що надлишок ГКС підсилює попередні порушення діяльності ЦНС, проте патофізіологічний механізм цих проявів дотепер повністю не з'ясований. Виникнення змін психіки у хворі на СЧВ потребувало проведення диференціальної діагностики зі специфічним вовчаковим цереброваскулітом, вирішальне значення при цьому мало зникнення симптоматики під час швидкого зниження дози ГКС до підтримувальної.

Ми спостерігали також розвиток поліурії, полідипсії і ніктурії за відсутності глюкозурії після проведення курсу пульс-терапії ГКС у 2-ох хворих на СЧВ та одного пацієнта з геморагічним васкулітом. Підвищення діурезу до 3-5 л на добу може бути зумовлено антагоністичною дією ГКС щодо ефектів антидіуретичного гормону на нирковій каналці, що викликає посилення інактивації антидіуретичного гормону і збільшення фільтрації.

У зв'язку з вираженою імуносупресивною дією ГКС-терапія може ускладнюватися тяжким перебігом бактеріальних, вірусних, грибкових і паразитарних інфекцій, до яких особливо схильні хворі з імунodefіцитними станами. На жаль, у таких ситуаціях навіть застосування доведеного імуноглобуліну, антибактеріальних і противірусних препаратів не завжди профілактує розвиток фатального кінця. У нашій практиці відзначався випадок летального результату внаслідок тяжкого перебігу вітряної віспи у хворі з вузливим поліартеріітом, яка отримувала середню лікувальну дозу ГКС. У літературі є повідомлення про успішне використання з профілактичною метою у дітей, які тривалий час отримують ГКС-терапію, семиденного курсу ацикловіру у віковому дозуванні, починаючи з 7-9-го дня від контакту з хворим на вітряну віспу.

Ще одним серйозним ускладненням тривалої ГКС-терапії є розвиток компресійних переломів хребта. ГКС, як відомо, не тільки безпосередньо знижують білково-синтетичну функцію остеобластів, а й пригнічують перетворення преостеобластів в остеобласти, блокують фізіологічну дію вітаміну D в організмі на рівні клітинних рецепторів унаслідок подібності біохімічної будови. Результати наших досліджень показали, що при використанні як лікувальних, так і підтримувальних доз ГКС у всіх хворих спостерігалися прогресуючі відхилення в кальцієвому гомеостазі і D-вітамінної забезпеченості організму, найбільш виражені у разі ЮІА,

що пов'язано з односпрямованим негативним впливом на процеси остеогенезу цитокінового дисбалансу, що властиве цій хворобі. У більшості випадків остеопенічний синдром тривалий час перебігає безсимптомно, больовий синдром має не-запальний характер і посилюється у разі тривалого статичного навантаження. Проте у 3 хворих із системним ЮІА, 4 пацієнтів з ЮДМ і 2-х дітей з недиференційова-

ним системним захворюванням сполучної тканини (СЗСТ) під час використання пульс-терапії або високих початкових лікувальних доз ГКС відбулися компресійні переломи хребців.

Ще одним небезпечним, але, на щастя, рідкісним ускладненням є розвиток асептичного некрозу голівок трубчастих кісток, який ми спостерігали у 2-х хворих на ЮІА, які тривалий час отримували

преднізолон. Виникнення під час лікування ГКС артралгій, особливо в плечовому, кульшовому і колінному суглобах, повинно насторожувати лікаря щодо розвитку цього ускладнення.

Запобігти розвитку ускладнень від системного застосування ГКС дозволяє проведення адекватного клініко-лабораторного моніторингу зі своєчасною корекцією терапії.

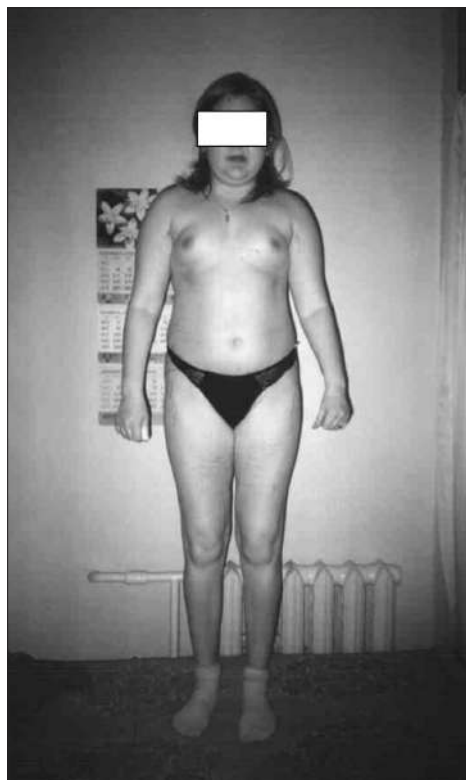
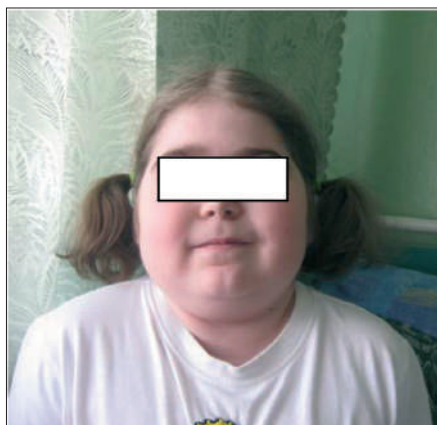


Рис. 3. Прояви синдрому екзогенного гіперкортицизму: типове місяцеподібне лице, перерозподіл жирової тканини, гірсутизм, стрії (спостереження проф. Ошлянської О. А.)



Діти 16 та 15 років



Дівчина 15 років, зріст 104 см



Дитина 11 років

Рис. 4. Затримка фізичного розвитку та виражена стероїдна міопатія внаслідок застосування глюкокортикостероїдів (спостереження проф. Ошлянської О. А.)



Рис. 5. Тяжкі трофічні ураження шкіри в термінальній стадії у дитини з ювенільним ідіопатичним артритом (спостереження к.м.н. Полук Т. А.)

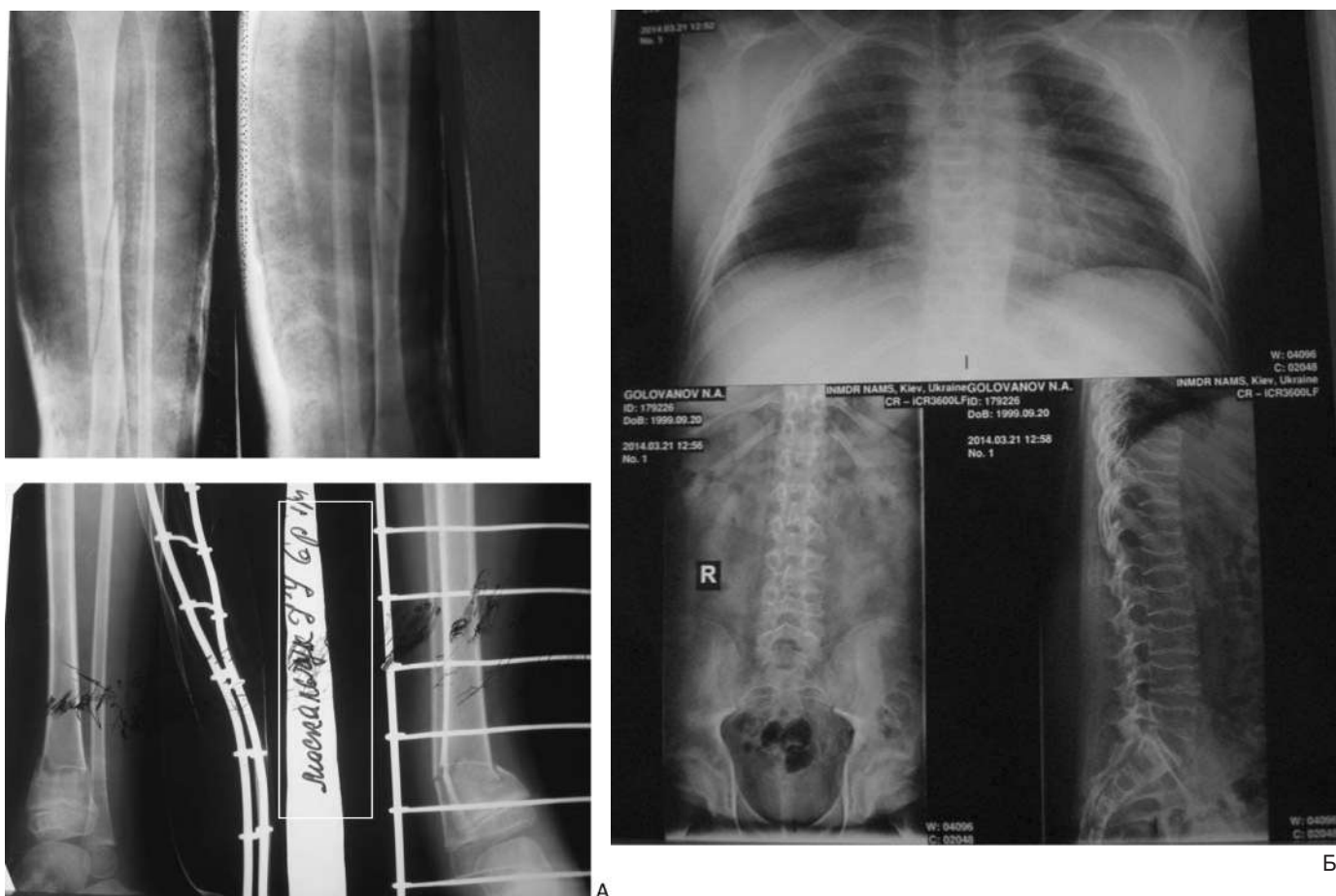


Рис. 6. Переломи довгих трубчастих кісток (А) та компресійні переломи тіл хребців (Б) на тлі остеопорозу за тривалого прийому глюкокортикостероїдів у хворих на ревматичні захворювання (спостереження проф. Ошлянської О. А.).

Таблиця 7. Порівняльна оцінка активності та небажаних ефектів глюкокортикостероїдів (за Дядик А.І. та співавт., 2009)

Ефект	Гідрокортизон	Преднізолон	Метилпреднізолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Протизапальна активність	1	4	5	5	25	25
Еквівалентна доза	20	5	4	4	0,75	0,6
Пригнічення гіпофіза	3,4	4	5	5	40-50	40-50
Затримка натрію	1	0,8	0,2	0,2	0	0
Втрата калію	++	++	++	+	+++	+
Артеріальна гіпертензія	++	+	+	++	+++	++
Діабетогенний ефект	++	++++	+	++	+++	+++
Стимуляція апетиту	++	+	+	-	++++	
Надмірна маса тіла		++	+	0	+++	+++
Вплив на слизові оболонки		++	+	+	++++	++
Вплив на психіку	+	+++	+	+++	+++	++
Кушингоїд		+++	+	+++	++++	+++
М'язова атрофія		-	0	++++	+	
Остеопороз	++	+++	++	+++	+++	+++

Вираженість небажаних ефектів у разі застосування різних ГКС може відрізнятися (табл.7).

Отже, найкращими серед синтетичних ГКС за стійкістю і виразністю лікувального ефекту і сприйманням є преднізолон і метилпреднізолон. Перевагою триамцинолону (полькортолону), на перший погляд, є менша затримка в організмі пацієнта натрію і води, тому він іноді викликає навіть схуднення хворих, але поряд з цим і слабкість, м'язову атрофію, частіше спостерігаються гастродуоденальні ерозії та виразки і вазомоторний синдром з відчуттям припливу крові до голови. Тому для тривалого застосування в педіатричній практиці цей препарат непридатний. Дексаметазон (дексаксон) може призводити до значної затримки рідини в організмі з розвитком недостатності кровообігу. Кортизон у даний час практично не застосовується у зв'язку з меншою ефективністю і гіршим сприйманням.

Переваги метилпреднізолону: менша кількість побічних ефектів за збереження протизапального ефекту. Особливі переваги має препарат метилпреднізолону «Медрол»: наявність різних форм випуску препарату, єдиний препарат, який застосовується для пульс-терапії у дітей в Україні, наявність різних дозувань у таблетованих препаратах, що підвищує комплаєнсію пацієнтів.

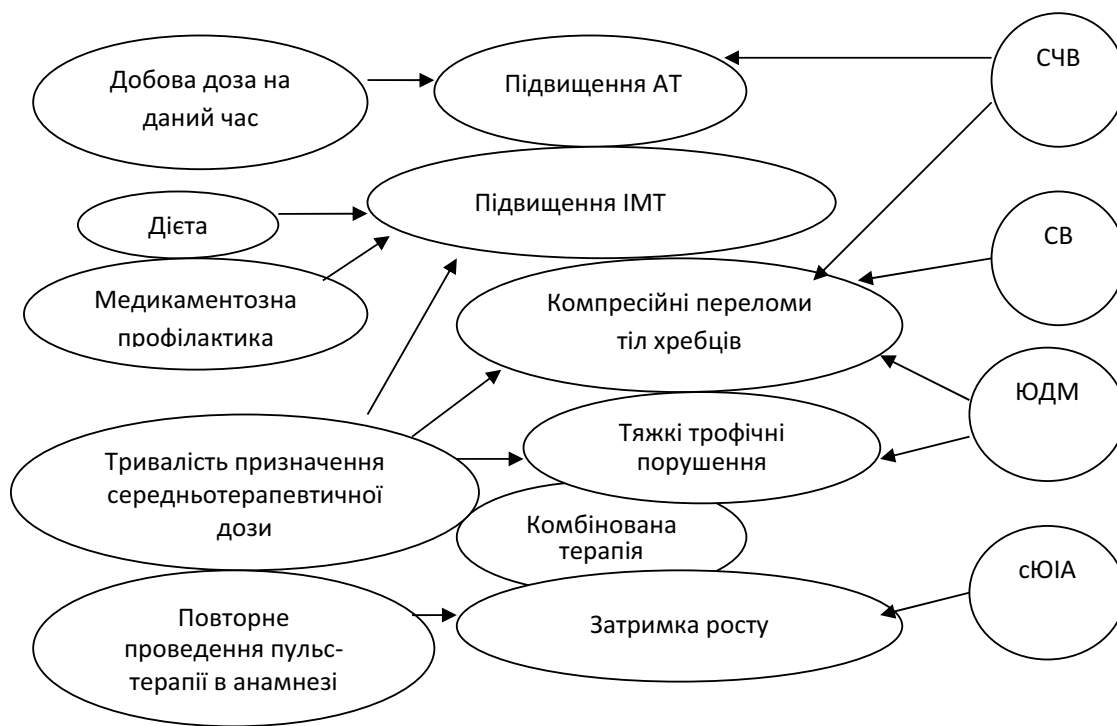


Рис. 7. Найбільш виражені асоціації між факторами ризику і найтяжчими небажаними ефектами глюкокортикостероїдної терапії ($r \leq 0,05$)

У ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» проведено дослідження щодо визначення частоти та особливостей уражень травного каналу у дітей, які отримували ГКС-терапію з приводу РЗ. За даними Л. І. Омельченко Л.І. та І. В. Дудки (2009), серед 206 проаналізованих випадків використання ГКС у хворих на РЗ, з яких 54 - отримували ще НПЗП, а 187 - БХМТ, в 11,16 % дітей була наявна попередня шлунково-кишкова патологія. Упродовж проведення курсу ГКС нові скарги з боку травного каналу з'явилися у 26,7 % дітей. При проведенні фіброгастродуоденоскопії у 82,4 % виявлено ознаки прояви катаральної гастропатії, лише у 2,9 % випадків відзначено ерозивне ураження слизових оболонок шлунка, у 3,8 % - поширене ураження, причому всі діти з ерозивним і поширеним ураженням отримували водночас ГКС+НПЗП+БХМТ.

Помилки застосування ГКС:

- використання пульс-терапії без обґрунтованих показань (у разі ЮІА - 36,3 %);
- невмотивоване подовження тривалості курсів (1,4 %);
- швидке зниження дози або спроба відміни (3,9 %) - призначення ГКС у середньотерапевтичних і високих дозах протягом 2-4 місяців; підтримувальна доза менше 6 місяців; не враховувалася вихідна добова доза під час вибору схеми зниження);
- використання монотерапії (5,9 %);
- підвищення дози без спроби корекції режиму прийому (1,2 %);
- неадекватний моніторинг (14,17 %).

Моніторинг у хворих, які отримують ГКС-терапію, повинен включати:

- контроль маси тіла, корекцію дієти;
- контроль АТ;
- контроль рівня глюкози в крові;
- контроль електролітного складу плазми, корекція за необхідності;
- контроль функціонального стану травного каналу, профілактика і лікування уражень;
- контроль проявів та профілактика остеопорозу;
- профілактика інфекційних ускладнень.

Раціоналізація системної глюкокортикоїдної терапії РЗ у дітей передбачає:

- початок за суворими показаннями;
- стартова доза повинна залежати від активності хвороби;
- раціональний та індивідуалізований розподіл добової дози;
- ширше використання альтернативних схем;
- урахування наявності коморбідної патології та імунного статусу (гастропротекція, лікування остеопорозу тощо);
- мінімально ефективна доза і мінімально можлива тривалість курсу.

Незважаючи на відсутність доказової бази ефективності ГКС у разі РЗ згідно сучасних вимог, їхня безумовна клінічна ефективність підтверджена півстоліттям успішного використання.

Їх призначення подарувало життя багатьом людям, які хворіють на тяжкі автоімунні захворювання. Відкриття надзвичайно високої їх ефективності при РА в свій час стало проривом в лікуванні цієї хвороби і послужило підставою для присудження в 1950 році Нобелівської премії з медицини американським вченим Хенчу, Кендалу і Рейхстену.

Проте, незважаючи на багаторічний досвід застосування ГКС-терапії при РЗ у дітей, вибір препарату й індивідуальної для кожного хворого схеми лікування представляє певні труднощі. Тому остаточне рішення про її доцільність і режим проведення, особливо, у вигляді пульс-терапії, з метою отримати максимальний терапевтичний ефект і запобігти розвитку ускладнень, має прийматися фахівцями клінік ревматологічного профілю, що мають відповідну кваліфікацію, що ґрунтуються на достатньому клінічному досвіді у застосуванні засобів цієї групи.

Вкрай необхідно виключити використання в педіатричній практиці при відсутності показань (з жарознижувальною метою), конкретизувати показання для початку ГКС-терапії і доцільність проводити пульс-терапії, схем моніторингу і методи профілактики небажаних подій у Національних протоколах лікування РЗ, впровадження карт отримання ГКС.

ЕЛІМІНАЦІЙНО-ІРИГАЦІЙНА ТЕРАПІЯ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ

Основними напрямками лікування пацієнтів дитячого та дорослого віку з алергічними захворюваннями (АЗ) відповідно до рекомендацій ВООЗ традиційно залишаються: освітні програми для пацієнтів, елімінаційна терапія, можливостям якої буде присвячена дана публікація, фармакотерапія та алергенспецифічна імунотерапія. Елімінацією в контексті АЗ називається видалення з навколишнього середовища пацієнта різних факторів, перш за все причинно-значущих алергенів, здатних спричинювати загострення захворювання і збільшувати ризик погіршення його клінічних проявів. У зв'язку з цим елімінація алергенів належить до надзвичайно важливих патогенетичних методів лікування та профілактики АЗ, особливо у разі гіперчутливості до інгаляційних, харчових, медикаментозних, інсектних, латексних алергенів і алергенів домашніх тварин [1, 2].

На даний час до перспективних елімінаційних заходів у разі АЗ органів дихання, а також ринітів і синуситів інфекційної природи все ширше використовують зволожувальні та гігієнічні процедури у формі носового душу, в основі якого лежить промивання, зрошення порожнини носа сольовими розчинами з лікувальною та/або профілактичною метою. Носовий душ (син. промивання порожнини носа, носовий лаваж, назальна іригація) є однією з найбільш древніх терапевтичних процедур, яка була описана ще в давньоіндійських ведах. На сьогодні в низці досліджень з високим рівнем доказовості [10-14, 25, 26, 30, 31] показана ефективність і безпечність назальної іригації, оскільки вона сприяє:

- механічному очищенню слизової оболонки носа від в'язкого, густого 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 тощо;
- зменшенню тривалості контакту патогенних частинок з поверхнею слизової оболонки порожнини носа і обмеженню запалення;
- зменшенню сухості слизової оболонки порожнини носа, її додатковому зволоженню;
- посиленню репарації клітин слизової оболонки носа;

- поліпшенню носового дихання;
- усуненню кашлю, зумовленого стіканням слизу по задній стінці глотки;
- забезпеченню підготовки слизової оболонки порожнини носа до кращого сприйняття лікарських засобів для інтраназального застосування (глюкокортикостероїди (ГКС) й антигістамінні препарати (АГП));

- зменшенню потреби в цих та інших медикаментозних препаратах для інтраназального застосування.

До суттєвих переваг методу назальної іригації відносять:

- безпечність;
- добре сприйняття пацієнтами, в тому числі дітьми, вагітними та жінками, що годують груддю, особами похилого віку;
- можливість тривалого, практично довічного використання у разі хронічних захворювань (у тому числі алергічного риніту) без істотних побічних ефектів;
- доступність для пацієнтів [25, 31].

Все це посприяло тому, що метод назальної іригації з рівнем доказовості А (рівень 1а: 1 дослідження; рівень 1б: 11 досліджень) був включений в низку міжнародних рекомендацій як ефективний і безпечний метод комплексного лікування пацієнтів з алергічним ринітом (АР) і неалергічними ринітами/риносинуситами [4, 9, 10, 33]. Назальні іригації сольо-

вими розчинами часто використовують для лікування пацієнтів з АР. Однак слід зауважити, що термін «назальний сольовий розчин» охоплює широкий спектр терапевтичних схем його застосування. До них можна віднести використання гіпертонічного фізіологічного розчину, ізотонічного/нормального фізіологічного розчину, морської води, буферних або небуферних розчинів і різних їх об'ємів, що варіюють від 300 мкл до 500 мл на введення. Режими застосування методу назальної іригації також варіюють у різних дослідженнях, що інколи викликає додаткові запитання.

Важливо, що у міжнародному консенсусі ICAR2018 [33] представлені результати багатоцентрових досліджень у дітей і дорослих із застосуванням водно-сольових розчинів. Був проведений метааналіз результатів 5 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та 1 систематичний огляд [16], що охоплював усі вікові групи пацієнтів. Результати вказаних досліджень, які наведені в таблицях 1 та 2, достатньо переконливо довели, що за використання пацієнтами ізотонічного фізіологічного розчину в разі персистуючого АР більшою мірою поліпшуються реологічні властивості назального слизу і, відповідно, покращується мукоциліарний кліренс.

Таблиця 1. Ефективність використання назальних сольових розчинів у дорослих осіб з АР

Автори	Рік	Рівень доказів	Дизайн	Групи обстежених	Кінцеві точки
Hermelingmeier et al. [16]	2012	1а	Систематичний огляд і мета-аналіз	Сезонний, цілорічний АР, дорослі, діти	Шкала назальних симптомів, використання ліків, якість життя
Chusakul et al. [7]	2013	1в	Подвійне сліпе РКД	АР, різні сольові розчини	Шкала назальних симптомів
Garavello et al. [14]	2010	1в	РКД, відкрите	Сезонний АР, вагітні, гіпертонічний розчин	Шкала назальних симптомів, вживання АГП
Ural et al. [32]	2008	1в	РКД, відкрите	Цілорічний АР, ізотонічний, гіпертонічний розчини	Мукоциліарний кліренс, час
Cordray et al. [8]	2005	1в	Подвійне сліпе РКД	Сезонний АР, вода Мертвого моря, спрей з ГКС, сольовий розчин як плацебо	Шкала назальних та очних симптомів, якість життя
Rogkakou et al. [28]	2005	1в	РКД, відкрите	Цілорічний АР, гіпертонічний розчин + цетиризин, тільки цетиризин	Шкала назальних симптомів, якість життя

Таблиця 2. Ефективність використання назальних сольових розчинів у дітей з АР

Автори	Рік	Рівень доказів	Дизайн	Групи обстежених	Кінцеві точки
Hermeling-meier et al. [16]	2012	1a	Систематичний огляд і метааналіз	Сезонний, цілорічний АР, дорослі, діти	Шкала назальних симптомів, використання ліків, якість життя
Chen et al. [5]	2014	1в	РКД, відкрите	Цілорічний АР, спрей з ГКС, морська вода, їх комбінація	Шкала назальних симптомів
Marchisio et al. [21]	2012	1в	Подвійне сліпе РКД	Сезонний АР, гіпертонічний розчин, ізотонічний розчин, без сольових розчинів	Шкала назальних симптомів, стан аденоїдів, вживання АГП
Satdhabudha et al. [29]	2012	1в	Подвійне сліпе РКД	АР, ізотонічний, гіпертонічний розчини	Шкала назальних симптомів, якість життя, вживання АГП
Li et al. [20]	2009	1в	РКД, відкрите	Цілорічний АР, спрей з ГКС, ізотонічний розчин, їх комбінація	Шкала назальних симптомів
Garavello et al. [12]	2005	1в	РКД, відкрите	Сезонний АР, гіпертонічний розчин, без назальної іригації	Шкала назальних симптомів, вживання АГП
Garavello et al. [13]	2003	1в	РКД, відкрите	Сезонний АР, гіпертонічний розчин, без назальної іригації	Шкала назальних симптомів, вживання АГП

Chusakul S. et al. [7] також визначили, що буферний ізотонічний фізіологічний розчин помірної лужності найкраще знижує показники назальних симптомів, тому більшість пацієнтів віддають перевагу саме йому. Але Cordray S. et al. [8] встановили, що сольовий спрей на основі води Мертвого моря суттєво зменшує показники назальних симптомів за візуально-аналоговою шкалою та поліпшує якість життя пацієнтів з АР порівняно з ізотонічним фізіологічним розчином для назальної іригації. Також Cordray S. et al. [8] припустили, що магній у фізіологічному розчині з води Мертвого моря може мати додаткові протизапальні властивості, в результаті чого поліпшуються результати лікування пацієнтів з АР.

За даними інших дослідників, гіпертонічні сольові розчини більш суттєво покращують мукоциліарний кліренс порівняно з ізотонічними, що, вірогідно, пов'язано з вираженішими позитивними змінами реологічних властивостей слизу [17, 23, 32]. Переваги гіпертонічних розчинів обумовлені механізмом їх дії: завдяки осмотичному ефекту вони здатні полегшити носове дихання, тоді як ізотонічні сольові розчини лише очищують і звожують слизову оболонку. Протинабрякова і муколітична дії гіпертонічного розчину реалізуються за рахунок транспорту тканинної рідини в носовий секрет за осмотичним градієнтом. При цьому слід урахувати наявність прямої бактерицидної дії гіпертонічного розчину.

Також однією з переваг гіперосмолярних сольових розчинів є зниження назальної обструкції за рахунок вираженого протинабрякового ефекту. Однак є дані про можливий негативний ціліотоксичний ефект гіпертонічних розчинів, причому його ступінь корелює з концентрацією розчину. Так, наприклад, за концентрації гіпертонічного розчину хлориду натрію, яка дорівнює 3-7%, виникають оборотні, а у разі 14% – необоротні ціліостатичні ефекти, хоча такі високі концентрації розчину не рекомендуються для використання в медичній практиці [3, 22].

Цікаві дані про вплив на циліарну активність і мукоциліарний кліренс різних препаратів для інтраназального застосування наводять Jiao J., Zhang L. (2019). У своєму огляді [18] автори подають результати впливу різних класів інтраназальних препаратів, у тому числі інтраназальних ГКС, АГП, деконгестантів, антимікробних і протівірусних препаратів, а також різних допоміжних речовин і розчинів для зрошення носа на мукоциліарний кліренс носа та частоту рухів циліарних війок. Наявні дані свідчать про те, що деякі інтраназальні препарати, як правило, утрудняють циліарну функцію носа та мукоциліарний кліренс. Тому велике значення має оцінка впливу інтраназальних препаратів і добавок на мукоциліарну функцію, перш ніж вони будуть рекомендовані для лікування різних захворювань носа та приносних пазух.

Важливе значення має вивчення можливостей використання іригацій со-

льовими розчинами в дитячій практиці. Результати РКД, які проводили за участю дітей з цілорічним або сезонним АР, виявили поліпшення назальних симптомів та/або якості життя дітей за використання у схемі лікування сольових розчинів для інтраназального застосування. Обидва дослідження Garavello W. et al. [12, 13] показали значне поліпшення назальної симптоматики в групі дітей, яким призначали гіпертонічні сольові зрошення порожнини носа тричі на день, порівняно з групою дітей, які не користувалися назальними іригаціями. Marchisio P. et al. [21, 29], Satdhabudha A., Poachanukoon O. [29] встановили, що гіпертонічні сольові зрошення порожнини носа ведуть до більш значного покращання показників назальних симптомів у дітей порівняно з дітьми, які використовували ізотонічні фізіологічні розчини. Крім того, Li et al. [20] та Chen et al. [5] виявили синергійний ефект за одночасного використання назального сольового спрею і назального ГКС у порівнянні з їхнім використанням окремо. Крім того, слід очікувати на позитивний вплив назальної іригації на перебіг бронхіальної астми, яка має місце у значній частини пацієнтів з АР, хоча дослідження з цього напрямку слід продовжити.

Однак дискусія навколо ефективності використання сольових розчинів залежно від показника їх рН продовжується донині. Систематичний огляд Hermelingmeier K. E. et al. [16] включив 10 досліджень, з яких 7 були РКД, які оцінювали результати лікування дорослих і дітей з АР. Цей огляд показав, що результати майже всіх досліджень продемонстрували покращання назальних симптомів з 3,1 до 70,5% у разі додавання до лікування назального фізіологічного розчину. Крім того, в результатах РКД пацієнтами відзначено зменшення споживання лікарських препаратів з 24,2 до 100%, а також поліпшення якості життя з 29,8 до 37,5%. В даному огляді також було зроблено припущення, що ізотонічний фізіологічний розчин для інтраназального використання ефективніший, ніж гіпертонічний фізіологічний розчин, а також відзначено, що назальний фізіологічний розчин є так само ефективним, як і інші фармакологічні методи лікування осіб з сезонним і цілорічним АР.

Результати іншого метааналізу продемонстрували певні переваги гіпертонічного сольового розчину для назальної іригації перед ізотонічним щодо впливу на клінічну симптоматику в пацієнтів, але не на показники якості життя, які покращилися в обох групах пацієнтів однаково [19]. Ще в одному огляді [6] було продемонстровано, що застосування ізотонічних і гіпертонічних сольових розчинів для полегшення закладеності носа у немовлят і дітей є широко поширеною процедурою, яка є безпечною і цінною терапевтичною підтримкою і може зменшу-

вати використання медикаментів (АГП, деконгестантів, антибіотиків, ГКС) під час лікування АР та неалергічного риніту.

Цікавий огляд щодо ефективності та безпечності використання назальних сольових розчинів у лікуванні пацієнтів з АР був зроблений рецензентами Кохранівської співпраці Head K. et al. [15]. Автори проаналізували результати 14 РКД (747 учасників). У дослідженні взяли участь діти (7 досліджень, 499 учасників) і дорослі (7 досліджень, 248 учасників). До огляду ввійшли дослідження, в яких порівнювали ефективність і безпечність назальних іригацій (гіпертонічний або ізотонічний сольовий розчин) з плацебо та використанням сольових розчинів разом з фармакотерапією інтраназальними ГКС або пероральними АГП. При цьому оцінювали вираженість назальних симптомів за візуально-аналоговою шкалою, показники якості життя пацієнтів, можливі несприятливі наслідки у вигляді місцевого подразнення чи дискомфорту під час використання препаратів і показники ендоскопії порожнини носа. Загалом, незважаючи на певну неоднорідність методології вказаних РКД, автори відмітили достатню ефективність (поліпшення показників назальних симптомів, якості життя, ендоскопічної картини носа) і безпечність назальних іригацій у пацієнтів з АР як дорослого, так і дитячого віку, а також висловили припущення, що зрощення порожнини носа сольовими розчинами могло б забезпечити дешеву, безпечну та прийнятну альтернативу інтраназальним ГКС та АГП.

Отже, є вагомі докази, що підтверджують ефективність використання назального фізіологічного розчину як допоміжного методу лікування пацієнтів з сезонним і цілорічним АР. Показано, що в дорослих буферизований ізотонічний спреї можуть забезпечити максимальну користь. Однак у дітей може бути ефективнішим гіпертонічний розчин. Результати деяких досліджень відзначили меншу частоту виникнення подразнення слизової оболонки носа в разі використання ізотонічних розчинів на відміну від гіпертонічних. Гіпотонічний фізіологічний розчин не вивчався як метод лікування АР. Додавання розчину легкої лужності (рН 7,2-7,4) може ще більше покращити сприйняття інтраназальних іригацій [7].

Хоча показано, що назальний фізіологічний розчин сприяє покращенню назальних симптомів та якості життя пацієнтів з АР, вказаний метод часто застосовують як доповнення до інших методів терапії, у тому числі топічних ГКС, АГП для місцевого або перорального застосування. Як у дорослих, так і у дітей назальний сольовий розчин виявляє додатковий клінічний ефект у разі поєднання з іншими базисними методами лікування АР. Крім того, сольовий розчин для носа

має відносно низьку вартість і чудовий профіль безпеки.

Звичайно, що, характеризуючи будь-який метод лікування, слід звертати увагу не лише на його ефективність, але й безпечність. Небажані побічні ефекти у разі використання іригацій сольовими розчинами вкрай рідкісні, але під час їх застосування можливе виникнення місцевого подразнення, кровотечі з носа, болю голови, печіння слизової оболонки носа та забруднення доставкового пристрою з сольовим розчином [24]. З урахуванням всього вищенаведеного методу назальної іригації ізотонічними та гіпертонічними розчинами присвоєні найвищі рівні доказовості (IA) й обґрунтованості рекомендацій (A).

Відомо, що закладеність носа внаслідок назальної обструкції є одним з найважчих і небезпечних симптомів АР. В його усуненні високу ефективність продемонстрували назальні деконгестанти, а також засоби, що очищують порожнину носа від патологічного вмісту і відновлюють роботу миготливого епітелію (буферні, ізотонічні й особливо гіпертонічні розчини). У клінічній практиці в разі вираженої закладеності носа пацієнтами дорослого та дитячого віку часто, і нерідко зовсім безконтрольно, застосовуються назальні деконгестанти (оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін), які досить швидко усувають цей виснажливий симптом. Однак середня тривалість лікування такими препаратами не має перевищувати 3-5 днів, оскільки тривале (>10 днів) використання місцевих вазоконстрикторів може призводити до тахіфілаксії, вираженого набряку слизової оболонки носа та розвитку медикаментозного риніту, а також до таких системних побічних ефектів, як артеріальна гіпертензія, серцебиття, біль голови, неспокій, сухість і подразнення слизової оболонки, нудота, ризик яких особливо високий у разі прийому цих препаратів усередину.

У дітей застосування системних деконгестантів взагалі не рекомендується, а місцеві деконгестанти використовують у вдвічі меншій концентрації порівняно з дорослими пацієнтами. Крім того, відомо, що назальні деконгестанти певною мірою можуть спричинювати класоспецифічні побічні ефекти у вигляді відчуття печіння, сухості слизової оболонки, чхання, реактивної гіперемії, пригнічення активності війок миготливого епітелію, що суттєво обмежує їх застосування у разі АР і ринітів іншої етіології. Зокрема, найбільший цілітоксичний ефект виявлений у похідних нафазоліну, в зв'язку з чим в європейських країнах він вже не використовується. Крім того, до складу більшості деконгестантів для інтраназального застосування входять консерванти (наприклад, бензалконію хлорид), які ще більше підвищують ризик

розвитку сухості, гіперемії слизової оболонки й ослаблення функції миготливого епітелію. Консерванти не лише знижують рухливість війок миготливого епітелію, а й перешкоджають процесу самоочищення порожнини носа, що може мати негативні наслідки для пацієнтів.

У подібній ситуації вдалою, з точки зору ефективності та безпеки, альтернативою назальним деконгестантам є гіпертонічні сольові розчини для назальної іригації, ефективність і безпека яких доведена низкою досліджень з високим рівнем доказовості [11, 12, 26, 27, 31]. Механізм позитивного терапевтичного ефекту гіпертонічних сольових розчинів у разі АР пов'язаний з тим, що завдяки осмотичному ефекту рідина з набряклої (в результаті хронічного запалення) слизової оболонки переходить у порожнину носа, що веде до зменшення набряку, розрідження назального секрету, поліпшення його плинності, дренажу пазух, поліпшення носового дихання. Такий результат від застосування гіпертонічних сольових розчинів досягається за рахунок їх подвійної дії:

- завдяки осмотичному ефекту гіпертонічної морської води зменшується набряк слизової оболонки носа, розріджується назальний секрет і поліпшується його виведення;
- промивання носа забезпечує очищення слизової оболонки носа від алергенів і патогенів, підвищує тонус капілярів, зумовлюючи протизапальну і протинабрякову дію препарату.

Таким чином, у лікуванні, профілактиці розвитку і загострень АР особливе місце посідають елімінаційні заходи, в тому числі й за допомогою назальних іригацій сольовими розчинами. Їх більше не слід вважати лише допоміжними методами лікування пацієнтів з АР, оскільки вони останніми роками в низці РКД продемонстрували ефективність і безпечність. На деякі питання щодо їх використання поки немає остаточних відповідей, але вони з'являються в результаті проведення подальших клінічних досліджень. Методи проведення назальних іригацій сольовими розчинами повинні бути стандартизовані, як і пристрої для їх виконання, схеми та тривалість відповідного лікування. Це особливо важливо для використання даного методу в педіатричній практиці. Однак існуюча доказова база дає змогу ширше користуватися елімінаційно-іригаційним методом для лікування пацієнтів не лише з АР, а й багатьма формами неалергічних ринітів.

Список використаних літературних джерел у редакції

АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПОРОХУ

Згідно з сучасними уявленнями, бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, і саме запальний характер зумовлює особливі підходи до діагностики та лікування цієї хвороби [4]. Бронхіальна астма суттєво знижує якість життя пацієнтів, оскільки вона не лише впливає на фізичні, психічні та соціальні аспекти життя хворого, але й морально і фінансово виснажує всіх членів його сім'ї [6]. У дітей бронхіальна астма залишається одним із найпоширеніших захворювань респіраторної системи, що асоційовані з ризиком інвалідизації і смертності [1].

Протягом останніх десятиліть опрацьовано ряд міжнародних посібників щодо стратегії лікування бронхіальної астми, однак базовою залишається Глобальна ініціатива з астми (GINA - GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION). Її було ініційовано ще в 1993 році з метою надати рекомендації щодо ведення астми, засновані на наявній на той час найдостовірнішій інформації. Перший робочий рапорт NHLBI/WHO: Глобальна ініціатива зі стратегії ведення та запобігання астмі був опублікований у 1995 році, після чого постійно оновлюється. Останній перегляд GINA запропонований у 2020 році. З метою перегляду стандартів надання медичної допомоги дітям, хворим на алергічну патологію, в Україні працює група експертів, яка, аналізуючи міжнародні клінічні рекомендації і вітчизняний досвід, розробляє нові протоколи і клінічні настанови щодо діагностики і лікування бронхіальної астми. 8 жовтня 2013 року Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 868 затверджений уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при бронхіальній астмі. Міжнародними прототипами для створення національного протоколу були такі документи: Global Initiative for Asthma (GINA, 2006–2011); Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, 2009; PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group, 2008; ICON (International consensus on Pediatric Asthma), 2012 [9, 11]. На підставі адаптації найновіших

міжнародних клінічних рекомендацій і вітчизняного досвіду робоча група експертів практично щороку оновлює національний протокол лікування бронхіальної астми в дітей. Сьогодні доведено, що фармакотерапія бронхіальної астми може ефективно контролювати її симптоми і впливати на запальний процес. Однак вона не може впливати на специфічну імунну відповідь, і в разі припинення прийому ліків симптоми хвороби можуть повертатися. Єдиним методом лікування, що може змінити природний перебіг алергії, є АСІТ, яка дозволяє зменшити чутливість організму дитини до «винного» алергену та знизити активність хронічного запалення. На сьогодні це єдиний метод лікування, що модифікує перебіг алергічної патології. Багаторічний досвід його застосування довів високу клінічну ефективність методу, яка проявляється тривалим утриманням ремісії бронхіальної астми, запобіганням трансформації легких варіантів захворювання в тяжкі, зменшенням обсягу базисного лікування [11, 14].

Водночас на сьогодні не вистачає досліджень щодо порівняння ефективності імунотерапії і фармакотерапії бронхіальної астми [2, 10].

АСІТ проводять, застосовуючи очищені водно-сольові екстракти алергенів або виділені з них окремі алергенні компоненти. Цей метод лікування зазвичай передбачає підшкірне або сублінгвальне введення поступово зростаючих кількостей «винних» алергенів до досягнення дози, яка є ефективною в індукції імунотолерантності до алергенів [3]. Імунотерапія ефективна в дітей і переважно добре переноситься, однак протягом останнього часу активно дискутується питання щодо можливості її застосування в дітей різних вікових груп. В Україні традиційний підшкірний метод АСІТ використовується в дітей після досягнення 5-річного віку, причому його має право проводити лише лікар-алерголог у спеціально обладнаному кабінеті або алергологічному відділенні лікарні. Водночас доведено, що діти віком до 6 років можуть погано переносити імунотерапію та ін'єкції, і тому лікарі повинні зважити ризики та переваги такої терапії в цій популяції пацієнтів. Можливості більш ран-

нього (із трьох років) застосування альтернативної сублінгвальної АСІТ активно обговорюються на різного рівня вітчизняних симпозиумах і конференціях, однак однозначної відповіді на це питання сьогодні не існує. Водночас існують суперечливі докази щодо того, який метод АСІТ є більш ефективним. Зокрема, Chelladurai et al. показали незначну різницю в ефективності лікування в порівнянні обох методів [13]. Разом із цим існують дані, які доводять, що сублінгвальна імунотерапія є безпечнішою для дітей. Зокрема, у дослідженні, в якому брали участь 193 дитини, які отримували сублінгвальну АСІТ через алергічний риніт з астмою або без неї, зареєстровано 500 легких/місцевих побічних реакцій і лише одну системну реакцію (тяжкий напад астми) [15]. Основними місцевими побічними реакціями були свербіж порожнини рота/горла і набряк, які з'являлися на початку лікування і проходили протягом декількох днів або тижнів без будь-якого медичного втручання. Для проведення АСІТ застосовують лише ті алергени, етіологічна роль яких підтверджена на підставі специфічної алергодіагностики. Сьогодні її можливості суттєво розширилися від анамнестичних даних, шкірних скарифікаційних та прик-тестів, специфічної алергодіагностики *in vitro* з визначенням специфічних IgE до компонентної (молекулярної) діагностики алергії (нової концепції діагностики алергії — діагностики на підставі компонентів алергенів) [3, 5].

Упродовж останніх років виявлено й охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел, і цей перелік постійно зростає. Зокрема, виділено багато молекулярних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку. Найбільші алергенні властивості мають мажорні компоненти *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2), *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) і міnorні компоненти Der p10 і Der f10 — тропоміозини [7, 15].

Останнім часом виділений новий компонент алергену кліщів домашнього пороку з високою алергенною властивістю — Der p23 [8]. Білок Der p23 разом з Der p1 наявний на частинках екскрементів кліща, які зустрічаються у повітрі, тоді як Der p2 виявляють здебільшого в

тілі кліща. Доведено, що в переважній більшості пацієнтів, сенсibilізованих до кліщів домашнього пороку, Der p23 однаково зв'язує IgE, як і Der p1 та Der p2 і має високу активність у тестах базофільної деагрануляції. Водночас існують дані про те, що окремі пацієнти показали зв'язування IgE з Der p23 без зв'язування Der p1 чи Der p2. Більше того, в окремих дослідженнях з'ясовано, що серед пацієнтів з алергією до кліщів домашнього пороку в 4-6% може спостерігатися моносенсибілізація до Der p23. Така ситуація потребує визначення IgE до Der p23 у пацієнтів з відсутністю IgE до Der p1 та Der p2 [8].

Отже, окреслення індивідуального профілю сенсibilізації пацієнта є важливим для визначення оптимального лікування АСІТ. Значення молекулярної діагностики алергії для оптимізації відбору пацієнтів для проведення АСІТ сьогодні активно обговорюється і наразі є до кінця не визначеним.

Лікувальні екстракти кліщів домашнього пороку (HDM – House dust mites), які сьогодні доступні в Україні для проведення АСІТ, є стандартизованими лише для алергенів Der p1 та Der p2 [8]. Нещодавно у вітчизняну педіатричну практику були впроваджені стандартизовані алергени HDM для сублінгвальної АСІТ, у яких співвідношення Der p1: Der p2 приблизно 1:1. Поруч із цим продовжує активно застосовуватися і лікування ін'єкційними вітчизняними алергенами. Така ситуація диктує потребу провести порівняльну оцінку ефективності різних способів АСІТ.

АСІТ проводиться лише дітям, які хворіють на atopічну бронхіальну астму легкого та середньоважкого перебігу (за досягнення контролю), і лише лікарем-дитячим алергологом чи імунологом або спеціально підготовленою медичною сестрою під наглядом лікаря в амбулаторних умовах, в обладнаному для цього кабінеті або в умовах спеціалізованого стаціонару (початковий етап, прискорений метод парентеральної АСІТ). Причому АСІТ може проводитися за будь-якою схемою, але згідно з існуючими рекомендаціями, серед яких найбезпечнішою є класична схема введення алергенів. Використання прискореного методу можливе лише після отримання результатів щодо задовільної толерантності АСІТ пацієнтом і переважно в умовах стаціонару.

Відбір дітей для проведення АСІТ має бути обґрунтований, а склад вакцини для її проведення повинен обиратися, перш за все, на підставі результатів прик-тестування у поєднанні з анамnestичними даними (вказівка на загострення у разі контакту з конкретним алергеном). Водночас сьогодні для цього широко застосовується компонентна алергодіаг-

ностика *in vitro*, яка дозволяє підвищити ймовірність успіху АСІТ шляхом полегшення правильної ідентифікації «винного» алергену [3, 7]. Молекулярна діагностика алергії може бути проведена із застосуванням одиничної (ImmunoCAP) або мультичіпкової алергічної платформи (ISAC, ALEX).

АСІТ при бронхіальній астмі найчастіше використовується в разі сезонної пилкової алергії та високої сенсibilізації до кліщів домашнього пороку. Лікування проводиться одним або декількома (за полівалентної сенсibilізації) алергенами. Якщо у хворого виявлено сенсibilізацію до алергенів різних груп (наприклад, кліщових і пилкових), то алергени вводяться окремо в різні кінцівки, краще в різні дні або послідовно. Ефективність мультиалергенної імунотерапії в контексті індукції імунологічної толерантності до сьогодні вивчена недостатньо. Результати АСІТ проявляються у тривалому утриманні ремісії бронхіальної астми, запобіганні трансформації легких варіантів захворювання в тяжкі, зменшенні обсягу базисного лікування. Кокранівський огляд 75 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали застосування алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні астми, підтвердив її ефективність у зниженні гостроти симптомів астми та потреб у ліках, а також показав зниження гіперчутливості дихальних шляхів [16]. Найкращі результати АСІТ реєструються за умови проведення тривалого лікування протягом 3–5 років. Однак слід пам'ятати, що таке лікування не завжди є безпечним для хворого. Існують чіткі показання і протипоказання для його використання, тому рішення про проведення такого лікування приймає тільки лікар-алерголог. І навіть за умов наявності чітких показань до АСІТ ризик виникнення небажаних реакцій під час її проведення залишається, тому важливо розрізняти безпечну місцеву реакцію, реакцію шоків органів (бронхообструкція) та гострі, загрозливі для життя стани (анафілактичний шок), які потребують організації невідкладних заходів. Найпоширенішими побічними ефектами сублінгвальної імунотерапії є місцеві реакції (свербіж у роті, подразнення горла та свербіж вуха). Нещодавно проведений метааналіз, що узагальнив понад 80 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань і декілька оглядів (як для дорослих, так і для дітей), показав, що в більшості досліджень загальна кількість системних побічних ефектів не відрізнялася від плацебо [17].

Проведене довгострокове дослідження протягом 20 років після отримання пацієнтами АСІТ у разі алергії на кліщі домашнього пороку та пилок, яке розглядало ризик неоплазії й аутоімунної патології у пацієнтів, які отримали АСІТ.

Результати цього довгострокового обсерваційного дослідження вказують на відсутність значної поширеності нових випадків новоутворень і аутоімунних захворювань, що свідчить про те, що АСІТ у довгостроковій перспективі є безпечним методом лікування [17].

Метою проведення АСІТ є, по суті, відновлення порушеної толерантності до алергенів. Перевагою АСІТ є унікальна терапевтична дія, яка поширюється на всі етапи алергічної відповіді і не притаманна жодному фармпрепарату. У разі застосування АСІТ після введення алергену відбуваються активація алерген-специфічних Treg1 клітин і, відповідно, інгібування надмірної активації Т-хелперів 2-го типу. Було встановлено, що Treg клітини у відповідь на вплив алергенів кліщів домашнього пороку або пилок берези на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів виробляють IL-10 і TGF- β . Ці субкласи Т-регуляторних клітин (CD4⁺ CD25⁺) були позначені як Th3-клітини. Treg1 клітини, індуковані активацією Toll-Like рецепторів, здатні продукувати в основному IL-10 із невеликою кількістю IF γ [3]. Терміни формування Treg1 клітинної генерації в процесі проведення АСІТ обчислюються кількома днями, але значне зниження рівня алерген-специфічних IgE відбувається протягом року. Причина, ймовірно, пов'язана з певним періодом напіврозпаду в концентрації специфічних антитіл. Значна частина часу під час проведення серій АСІТ, ймовірно, йде на виснаження клону довгоживучих алерген-специфічних плазматичних клітин [7].

У результаті цього відбувається інгібування надмірної активації Т-хелперів 2-го типу за рахунок індукування Т-клітинної імунологічної толерантності та регуляції формування специфічного ізо типу плазматичних клітин зі зміною профілю високоспецифічної відповіді на алерген з IgE-залежної на IgG4- домінуючу імунологічну відповідь [11].

Протягом останніх років доведено, що застосування АСІТ сприяє зміні співвідношення між хелперними популяціями Т-лімфоцитів на користь Th1 (Th1 > Th2). Відомо, що маркерними цитокінами Th1 є IF γ та IL-12, водночас для Th2 — інтерлейкіни -4, -5, -10 і -13 [2, 19].

Під час попадання в організм пацієнта алерген взаємодіє з антиген-презентуючими клітинами (дендритними клітинами тощо); відбуваються активація Treg клітин, виділення інтерлейкінів -10, -12, -27 та TGF- β . Інтерлейкін-12 індукуює Th1-відповідь, збільшується продукція інтерферону- γ , який стимулює розвиток імунної відповіді за Th1-типом і, відповідно, інгібує клітинну Th2-відповідь [19].

Згідно з даними найсучасніших досліджень, встановлено, що АСІТ модифікує перебіг алергічної патології і викликає

стійку імунологічну та клінічну толерантність до причинного алергену. Однак і до сьогодні не вдалося до кінця розшифрувати механізми її впливу на перебіг алергічних процесів. Така ситуація породжує зростання наукового зацікавлення методом ACIT, що супроводжується постійним пошуком біомаркерів його ефективності, їх ідентифікації й оцінки динаміки під час лікування.

Ефективність ACIT може бути варіабельною і залежить від виду сенсibiliзації, властивостей і кількості алергенів, що вводяться, способів їх введення, кількості курсів лікування та інших факторів. На жаль, на сьогодні не існує специфічних тестів або клінічних маркерів, які б дозволили з високою вірогідністю моніторувати ефективність ACIT в усіх пацієнтів і виділяти тих хворих, які сформують групу довгострокової клінічної ремісії після припинення специфічного лікування.

Моніторинг перебігу і лікування астми на підставі динаміки симптомів здійснюється переважно на етапі первинної ланки охорони здоров'я. Фактори, які повинні контролюватися і записуватися, охоплюють: дані про симптоми, наприклад, тест з контролю астми в дітей; загострення (застосування пероральних кортикостероїдів, дні відсутності у школі / догляду через астму); дотримання правильної техніки інгалювання ліків; наявність у кожного пацієнта і використання індивідуального плану базисного і симптоматичного лікування бронхіальної астми. Вузькі спеціалісти – алергологи, пульмонологи й імунологи долучають додаткові методи моніторингу, а саме: спірометрію, оцінку гіперреактивності бронхів, вимірювання вмісту оксиду азоту в повітрі, яке видихає хворий. Однак на сьогодні існують неоднозначні дані стосовно ефективності застосування кожного з цих методів. Зокрема, дослідження варіабельності ОФВ₁, ПОШ_{вид} легених об'ємів, газообміну, гіперреактивності дихальних шляхів і запалення дихальних шляхів, маючи суттєве діагностичне значення для дітей з БА, не завжди виявляються ефективними в моніторингу перебігу захворювання.

На підставі проведених численних досліджень, оглядів літератури робоча група EAACI проаналізувала всі кандидатні біомаркери ефективності ACIT, які вивчалися на фоні застосування цього методу лікування в пацієнтів, хворих на алергічний риніт з астмою або без неї. Усі біомаркери були згруповані в сім підгруп: IgE (загальний IgE, специфічний IgE (slgE) та відношення рівня специфічного IgE до рівня загального IgE); IgG-підкласи (slgG1, slgG4, охоплюючи співвідношення slgE / IgG4); активність інгібування сироватки IgE (IgE-FAB та IgE-BF); активація базофілів; цитокіни та хемокини; клітинні маркери (Т-регуляторні клітини,

В-регуляторні клітини та дендритні клітини); біомаркери in vivo (використовуючи провокаційний тест) [20].

Вважається, що «ідеальні» біомаркери ефективності ACIT повинні сприяти не лише відбору й ідентифікації пацієнтів для цього способу лікування, але й прогнозувати клінічну й імунологічну реакцію під час лікування і після його завершення.

Останнім часом знання стосовно імунних механізмів ACIT розширилися. Активно обговорюється роль блокувальних антитіл у забезпеченні ефекту ACIT, зокрема вивчається участь антиідіотипових автоантитіл до IgE (a-IgE) [20]. Вважається, що ці антитіла належать до класу IgG і можуть здійснювати блокувальний вплив на імунні механізми алергії [20].

Сукупність перерахованих механізмів визначає специфічний ефект ACIT. Існують також дані, які свідчать, що ACIT пригнічує також неімунні механізми дії, зокрема активація ферментативних систем клітин і тканин, посилення їх ролі в деградації та утилізації алергенів. Додатковим ефектом застосування ACIT є активація такої важливої функції інтерферону-γ, як протівірусний захист. Опубліковані результати багатьох праць, в яких вивчали зміни імунних показників під впливом ACIT. Зокрема, у дослідженні ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), предметом якого було вивчення рівня IgE у крові дорослих хворих на бронхіальну астму з підвищеною чутливістю до кліщів домашнього пороку, встановлено якісне зниження приросту IgE з першого по четвертий рік терапії, однак статистично суттєве зниження рівня IgE відзначалося тільки після трьох років ACIT [21]. Крім того, існують дослідження, які показали, що під час першого курсу лікування рівень IgE-антитіл може навіть підвищуватися, але в подальшому їх вміст поступово знижується. Водночас, незважаючи на підвищення IgE, пацієнти відзначають добрий клінічний результат ACIT.

Рішення про продовження імунотерапії після 3-х років має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта. При цьому враховують стартову тяжкість захворювання, переваги, отримані від застосування ACIT, зручність лікування, дотримання схеми лікування тощо. Висока прихильність до такого лікування (дотримання режиму терапії) та ймовірність його успіху значною мірою залежать від поінформованості пацієнта і його родини про те, як працює ACIT. Дослідження, проведені серед пацієнтів, які отримували класичну ACIT, показали, що основною причиною низької прихильності до лікування є незручності, пов'язані з ін'єкціями, та вартість лікування [11]. З іншого боку, пацієнти, які отримували сублінгвальну імунотерапію, мали пробле-

ми, пов'язані з дотриманням режиму лікування в домашніх умовах, невиконанням вимоги про регулярне відвідування клінік (недостатній контроль) [11].

Отже, ефективність ACIT значною мірою визначається прихильністю хворих до лікування. Згідно з визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, прихильність до лікування – це поняття, що характеризує, наскільки точно та послідовно пацієнт виконує надані лікарем рекомендації [21].

Іншими словами, прихильність – це ступінь відповідності поведінки пацієнта до рекомендацій, що надані лікарем, при цьому особливу увагу приділяють питанню активної участі пацієнта в процесі лікування [21]. Прихильність до терапії зростає в пацієнтів у разі довіри до лікаря, якщо схема лікування є ефективною за об'єктивними та суб'єктивними показниками, а побічні дії не перевищують ефект від призначеного лікування. Низька прихильність до лікування в кожному конкретному випадку потребує ретельного вивчення.

Доведено, що пацієнтам з астмою необхідно запропонувати навчання із самоконтролю, зосереджене на індивідуальних потребах і підкріплене письмовим індивідуальним планом лікування. Для грамотного здійснення самоконтролю обов'язковими є такі елементи: поінформованість пацієнта і його родини про сутність хвороби і можливості її лікування; вірогідний вимір показників видиху (об'єктивізація стану пацієнта за допомогою пікфлоуметрії); зрозумілі для пацієнта й абсолютно конкретні інструкції щодо алгоритму дій на початку нападу астми; гнучкі й тривалі контакти лікаря й пацієнта (прописана система моніторингу — графіки прийому, щоденники пацієнта).

Отже, доказова база ефективності застосування ACIT у лікуванні бронхіальної астми протягом останніх років суттєво розширилася. Отримані на сьогодні дані довели, що проведення такого лікування дозволяє змінити склад представництва цитокінових маркерів, знизити чутливість респіраторного каналу до експозиції алергену, запобігти розширенню спектра причинно-значущих алергенів, сповільнити прогресування алергічного процесу, зменшити потребу в медикаментах. Крім того, сьогодні можна стверджувати, що після завершення успішних курсів ACIT упродовж тривалого часу зберігається ремісія бронхіальної астми. Однак унікальна терапевтична дія ACIT досягається лише в разі високої прихильності пацієнтів до лікування, яка забезпечується партнерськими стосунками між лікарем і пацієнтом й активною участю пацієнта в лікувальному процесі.

**Список літературних джерел
у редакції**

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТКИ АЛЕРГІЇ НА МЕТАЛИ У ДІТЕЙ

Метали відіграють важливу роль у житті всіх живих форм організмів на нашій планеті. У кожного з них є своя роль – від реплікації ДНК до ферментативного каталізу, від перенесення електрона до передачі сигналу. Наприклад, залізо є необхідним компонентом гемоглобіну в еритроцитах, кобальт входить до складу вітаміну В-12. Без цих металів організм не може виробляти еритроцити, а цинк і мідь беруть участь у метаболізмі, і дефіцит будь-якого з них також може призвести до анемії. Однак ці й інші метали, попадаючи в організм людини у великій кількості, викликають важкі хвороби, в тому числі і алергію.

В Україні й у всьому світі зростає кількість пацієнтів з алергічними захворюваннями, в тому числі збільшується кількість пацієнтів з підвищеною чутливістю до металів. Згідно даних багатьох досліджень, близько 20% населення Європи і Сполучених Штатів Америки мають клінічні ознаки алергії на метали. Найбільш поширеною є алергія на нікель (17-20% серед пацієнтів з підвищеною чутливістю до металів), хром (4%) і кобальт (9%). Водночас зростає частка пацієнтів з алергією на золото, титан і паладій.

Слід відзначити, що в ряді країн запроваджуються серйозні заходи щодо зменшення проблем, пов'язаних з алергією на метали, зокрема нікель. Так у зв'язку із зміною законодавства та посиленням контролю за використанням нікелю у прикрасах чи медичних сплавах, у Європі зменшується частка пацієнтів із сенсебілізацією до даного металу.

Чому проблема підвищеної чутливості до металів сьогодні стає все актуальнішою? У першу чергу, це значною мірою пов'язано з розвитком медицини, а саме ортодонтії й ортопедії. Все частіше проводяться операції з заміни суглобів, установлюють стоматологічні імпланти, металеві коронки та мостоподібні протези, брекетні та пластинки для вирівнювання зубів у дітей. До складу цих конструкцій переважно входять декілька металів, що можуть викликати сенсебілізацію та розвиток алергії.

Йони металів можуть зустрічатись не тільки в металевих сплавах. Більшість з них є і в продуктах харчування, ліках, фарбах, косметичці.

Алергія на нікель є найбільш дослідженою та вивченою на сьогодні. Цей метал має білий колір і його додають до срібла чи «білого» золота, щоб надати світлішого відтінку прикрасі. Також він у

різній концентрації може міститись у природних водоймах, джерелах питної води, добривах для рослин та в продуктах харчування (шоколад, бобові, молюски, горіхи тощо). Концентрація нікелю в продуктах залежить від ґрунту, в якому росте рослина, та від посуду, в якому готують їжу. Підраховано, що в середньому звичайний раціон людини включає до 300 мкг нікелю на добу. На сьогодні, на жаль, не регулюється вміст нікелю у продуктах харчування, однак у питній воді в країнах Євросоюзу дозволено максимум 20 мкг/л на добу. Деякі науковці описують випадки дерматитів лица та рук після вмивання водою з концентрацією нікелю більше 55 мкг/л.

Контактна алергія на паладій майже завжди спостерігається разом з алергією на нікель. Середня поширеність сенсебілізації до цього металу становить 7,8%, але лише у 0,5% випадків має місце моносенсибілізація. Він входить до стоматологічних металевих конструкцій та прикрас.

Одним з улюблених металів у жінок є золото. Найчастіше його використовують у прикрасах, а також у стоматології для виготовлення зубних коронок, у косметичці (у кремах, масках) та кулінарії як прикрасу на кондитерські вироби.

Кілька акцентів про ртуть – метал, що має антимікробну дію і використовується як антисептик і консервант (наприклад, у вакцинах), а також у стоматологічній амальгамі. Даний метал може попадати в організм людини з продуктами харчування. Переважно це морська риба та молюски.

Все більшого значення в розвитку алергії на метали відіграє титан. Його широко використовують у виробництві білої фарби, паперу та пластику, а у сплавах з алюмінієм, залізом, марганцем в ортопедії та стоматології.

В медицині та побуті часто використовують алюміній. Цей метал у великій концентрації зустрічається в продуктах харчування рослинного (вівсянка, авокадо, пшениця, рис, картопля, баклажани, морква, цибуля та інші) і тваринного походження (яловичина, печінка, морепродукти). Сенсебілізація може відбуватись через алюмінієвий посуд, що використовують для приготування їжі.

Яким шляхом відбувається сенсебілізація до металів? Перший етап розвитку алергії – контакт шкіри (прикраси), слизових оболонок (брекети та зубні пластинки) чи глибоких тканин (суглобо-

ві та зубні протези, кардіостимулятори) з металом. Сенсебілізація може відбуватись і через їжу, ліки, предмети побуту та інгаляційним способом.

Розвиток алергічного контактного дерматиту відбувається як реакція гіперчутливості сповільненого типу (або типу IV за Кумбсом та Геллом). Після проникнення через шкіру метал з білком утворює повноцінний алерген, що може розпізнаватись імунними клітинами. Протягом останніх років механізм розвитку контактної алергії активно вивчався. На сьогодні відомо, що в розвитку контактної алергії беруть участь не тільки CD4 + і CD8 + Т-клітини, але й клітини-натуральні кіллери, лімфоїдні клітини та регуляторні Т-клітини. Певну роль у цьому процесі відіграють клітини Лангерганса (у розвитку імунної толерантності). У відповідь на підвищення рівня інтерлейкіну IL-4 В-клітини секретують IgM, що призводить до активації комплементу та хемотаксису імунних клітин. Також важливе значення має білок філагрин, недостатність якого призводить до дисфункції епідермісу. Він пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку контактного дерматиту. Процес сенсебілізації може тривати від кількох днів до кількох років.

Найчастіше алергія на метали клінічно проявляється у вигляді контактного дерматиту, однак можливим є розвиток системних алергічних реакцій (генералізована екзема, кропив'янка, свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк, алергічний риніт і бронхіальна астма). Також пацієнти можуть скаржитись на нетипові для алергії симптоми: біль голови чи біль у черевній порожнині, розлади травлення, болі в м'язах і суглобах, асептичний синовіт, стоматит.

Алгоритм діагностики алергії починається з детального збору анамнезу життя та хвороби пацієнта, адже кожна дрібниця може мати велике значення на шляху діагностичного пошуку. Обов'язковим є уточнення інформації про тривалість хвороби, її сезонність, оперативні втручання в анамнезі, уточнюємо чи приймає пацієнт постійно ліки, чи пов'язані симптоми з харчуванням, чи є у пацієнта металеві конструкції. Оскільки контактна алергія є IgE-незалежна, це ускладнює подальшу діагностику. На сьогодні немає широкодоступних і стандартизованих лабораторних методів, які б допомогли нам установити діагноз, тому їх пропонують проводити для пацієнтів з негативним тестуванням пластиром, але з виражени-

ми клінічними симптомами алергії на метал. Одним з таких лабораторних досліджень є тест трансформації лімфоцитів – вимірювання проліферації лімфоцитів за наявності та відсутності потенційного алергену. У тесті на інгібування міграції лейкоцитів визначають активність міграції лейкоцитів за наявності антигену.

Безпечним і простим у проведенні діагностичного пошуку у разі алергії на метали є патч-тест – аплікаційний шкірний тест. На шкіру в ділянці лопаток накладають пластр з нанесеною на нього невеликою кількістю потенційних алергенів і через 48-92 год проводять оцінку результатів. Таким чином, алгоритм діагностики алергії на метали ніби не є складним, однак значній частині пацієнтів тривалий час не вдається установити правильний діагноз і призначити адекватне лікування.

У даній публікації представляємо нашу пацієнтку Н., 1968 року народження, яка за рекомендацією лікаря отоларинголога звернулася на консультацію до алерголога зі скаргами на порушення носового дихання. Симптоми риніту (періодично набряк слизової оболонки носа, відчуття затікання по задній стінці горла, покашлювання) спостерігались упродовж останніх восьми років. Спочатку симптоми не були значно виражені та серйозно не впливали на звичайний ритм життя. Пацієнтка періодично використовувала назальні деконгестанти, які полегшували симптоми. Стан пацієнтки погіршився два роки тому, коли з'явилися клінічні симптоми стоматиту (болючі виразки в ротовій порожнині), порушення носового дихання, болі голови, кашель, порушення сну. Сімейним лікарем встановлено діагноз гострого катарального гаймориту та призначено перший курс антибіотикотерапії (амоксацилін 500 мг двічі на добу на 7 днів) з незначним терапевтичним ефектом. Упродовж останніх двох років пацієнтка неодноразово зверталась до отоларинголога та проходила рентгенологічне обстеження принососих пазух, однак симптомів гнійного гаймориту чи інших причин, що могли б пояснити причину розвитку порушення носового дихання, у пацієнтки не виявлено.

Протягом дворічного лікування пацієнтка отримала вісім курсів антибіотикотерапії (макроліди, фторхінолони, цефалоспорины, захищені пеніциліни), неодноразово перебувала на листку непрацездатності та проходила стаціонарне лікування з приводу гаймориту. Було проведено ультразвукове обстеження внутрішніх органів (безкам'яний холецистит), фіброгастродуоденоскопію (ознаки дуоденогастрального рефлюксу), визначення рівня гормонів щитоподібної залози (в межах вікової норми), рентгенографію органів грудної клітки (без змін). Стан пацієнтки покращився тільки після призначення курсу лікування дексаметазоном (упродовж 10 днів по 8 мг). Однак через два місяці симптоми хвороби з'явилися знову. Пацієнтка звернулася за

консультацією до іншого отоларинголога, який провів КТ- обстеження принососих пазух і рекомендував консультацію алерголога.

На момент звернення до алерголога пацієнтка скаржилась на порушення носового дихання, кашель, свербіж очей, набряки верхніх повік, порушення сну, болі голови, порушення травлення, здуття живота, неприємний присмак металу в роті. При огляді шкірна блідо-рожева, волога, чиста. Язик дещо обкладений білим нальотом. Під час аускультатії в легенях везикулярне дихання, патологічних шумів не виявлено. Живіт болючий під час пальпації в епігастральній ділянці. На оглядовій рентгенограмі принососих пазух і верхньої і нижньої щелепи візуалізуються два металевих стоматологічних мостики справа (були встановлені близько 10 років тому) та металева зубна коронка (встановлена два роки тому). Під час збору анамнезу пацієнтка відмічає, що впродовж багатьох років не могла носити прикраси, оскільки шкіра навколо них темніла і турбувало відчуття свербіжу. Подібні симптоми виникали після контакту шкіри з металевими ґудзиками чи вставками на одязі.

Після детального збору анамнезу й огляду запідозрено алергію на метали. Для підтвердження діагнозу рекомендовано провести патч-тестування з використанням пакету «Метали» (рис.1).

На підставі отриманих результатів у пацієнтки підтверджено алергію на алюміній, нікель, титан і хром. Рекомендовано відмінити прийом антибактеріальних препаратів і звернутись на консультацію до гастроентеролога. Наполегливо рекомендовано звернутись до ортодонта для видалення поставлених металевих мостиків та підбору на підставі отриманих за допомогою патч-тестування даних підібрати і поставити інші стоматологічні конструкції. Для зменшення симптомів алергічного риніту рекомендовано комбінований препарат, що включає інтрана-

зальний гормон і антигістамінний засіб.

Висновки. З кожним роком у світі зростає кількість пацієнтів з алергією на метали. Значну роль у цьому відіграє розвиток імплантології та ортодонції. На жаль, на сьогодні немає лабораторних обстежень, що допомагають установити діагноз алергії на метали. У таких пацієнтів рівень загального IgE, що вважається маркером алергії, є в межах норми, оскільки даний тип алергічної реакції відбувається IgE-незалежним шляхом. Клінічна картина також не завжди є класичною. У пацієнтів після заміни кульшового чи колінного суглоба алергічна реакція може проявлятися не у вигляді кропив'янки або алергічного риніту, а у вигляді асептичного бурситу чи тривалого загоєння післяопераційної рани, некрозу м'язів, болю на місці операції. Кобальт може індукувати місцевий апоптоз і лімфоцитоз, що призводить до помітного місцевого ушкодження тканин.

У такій ситуації гостро стоїть питання: Чи потрібно всім пацієнтам, які потребують ортопедичних втручань, проводити тестування на виявлення алергії на метали? У світі з цього приводу були проведені численні дослідження і однозначної відповіді немає, однак більшість науковців схиляється до думки, що не всім пацієнтам необхідне таке обстеження. Пацієнти, які в анамнезі мають клінічні ознаки алергічних захворювань (атопічний дерматит, риніт, бронхіальну астму, ангіоневротичний набряк), повинні проходити доопераційне обстеження. У літературі описані також випадки алергічних реакцій на внутрішньокоронарні стенти, що клінічно проявлялись швидким розвитком повторного рестенозу стента. Визначення причинного алергену допоможе лікарю (ортопед, ортодонт, інвазивний кардіолог) підібрати протез чи стент із таким складом металів, який мінімілізує розвиток післяопераційних ускладнень.

Список літературних джерел у редакції



Рис1. Патч-тестування з використанням пакету «Метали»

Випадки з практики

Беш Л.В., Єфімова С.В., Мацюра О.І., Луговської В.Н., Стахняк О.В., Віняр Ю.В., Васюта В.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова"

ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНИЙ ДЕРМАТИТ У ДИТИНИ, ІНІЦІЙОВАНИЙ ВПЛИВОМ ХІМІЧНОЇ СПОЛУКИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хлопчик Юрій, 12 років.

Скарги на момент поступлення: почервоніння на руках та лиці, набряки губ, виражений свербіж шкіри.

Характеристика висипань. Зміни локалізовані на щоках, підборідді, руках у вигляді зливної гіперемії, ущільнення тканин, гарячих на дотик, наявні ділянки екскоріацій. Губи різко набрякли. **Анамнез захворювання:** захворів гостро, відколи виникли висипання нв тілі та набряки губ. Вдома самостійно не лікувався, відразу звернувся за допомогою в лікарню.

Мати пацієнта займається професійним вирощуванням квітів. Напередодні захворювання хлопчик допомагав мамі у теплиці обробляти декоративні квіти фунгіцидами у формі водорозчинного концентрату для захисту рослин від патогенів групи несправжніх борошнистих рос і кореневих гнилей.

Анамнез життя. Народжений від І вагітності, І пологів. Захворювань у періоді новонародженості не було. У ранньому віці спостерігалися прояви харчової алергії. Сімейний анамнез не обтяжений. Хлопчик росте і розвивається згідно віку. Хворіє зрідка на гострі респіраторні вірусні інфекції (остання 4 міс тому). Перенесені дитячі інфекції – вітряна віспа.

Антинуклеарні антитіла (ANA) – <1:100 (негативний результат).

Біохімічний аналіз крові: АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина, загальний білок, загальний білірубін, глюкоза, лужна фосфатаза – норма.

С-реактивний білок – 12 мг/мл (норма – до 6 мг/мл), антистрептолізин-О < 200 МОд/мл (норма).

Загальний IgE – 1057 МО/мл (норма – до 100 МО/мл).

Копрограма: переварена клітковина +++; непереварений крохмаль +++; нейтральний жир ++; м'язові волокна +++; мікрофлора йодофільна +++; слиз на все поле зору; гриби ++; яйця гельмінтів і цисти найпростіших не виявлено.

УЗД внутрішніх органів: холестаза, поодинокі мезентеріальні лімфатичні вузли 12x8 мм, 16x12 мм.

Обстеження

Загальний аналіз крові

День захворювання	Ер, Т/л	Гемогл, Г/л	Лейк, Г/л	Е, %	П, %	С, %	Л, %	М, %	Тр, Г/л	ШОЕ, мм/год
1-й	4,0	126,0	4,0	13	3	49	27	8	182,0	6
8-й	4,1	145,0	7,6	18	3	26	43	10	175,0	5

Комплексне імунологічне обстеження

Показник	Результат	Одиниці вимірювання	Норма
Гуморальний імунітет			
Імуноглобулін IgA	1,06	г/л	0,53 – 2,04
Імуноглобулін IgM	0,95	г/л	0,31 – 1,79
Імуноглобулін IgG	9,07	г/л	6,98 – 15,60
Циркулюючі імунні комплекси			
Циркулюючі імунні комплекси середньомолекулярні	24	ODU	<55
Циркулюючі імунні комплекси низькомолекулярні	118	ODU	<115
Активність комплементу			
Активність комплементу	87	ЛО	41 – 83
Субпопуляції лімфоцитів			
Т-лімфоцити			
Т-лімфоцити (CD3+)	59	%	59 – 76
Т-лімфоцити (CD3+)	1,40	109/л	1,1 – 2,6
% цитолітичних Т-лімфоцитів (CD3+CD16/56+)	10	%	0 – 10
% активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+)	12,2	%	2 – 9
Т-хелпери (CD3+CD4+)	30,4	%	30 – 44
Т-хелпери (CD3+CD4+)	0,48	109/л	0,6 – 1,4
% активованих Т-хелперів (CD3+CD4+HLA-DR+)	6,4	%	1 – 8
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD4+)	28,8	%	25 – 35
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD4+)	0,74	109/л	0,4 – 1,2
% активованих Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+HLA-DR+)	15,3	%	2 -14
Співвідношення CD3+CD4+/ CD3+CD8+	0,96		1,0 – 2,5
CD3+CD4+CD8+	2,9	%	<3
CD3+CD4+CD8-	10,2	%	<12
В-лімфоцити			
В-лімфоцити (CD19+)	14	%	12 – 22
В-лімфоцити (CD19+)	0,241	109/л	0,3 – 0,9
NK-клітинна ланка			
NK-клітини (CD3+CD16/56+)	18,4	%	6 – 20
NK-клітини (CD3+CD16/56+)	0,416	109/л	0,1 – 0,8
Фагоцитарна активність гранулоцитів	88	%	75 – 100
Окиснювальна здатність гранулоцитів	11,8		8 – 15
Фагоцитарна активність моноцитів	94	%	75 – 100
Окиснювальна здатність моноцитів	16,3		10 – 17

Лікування в умовах стаціонару:
дексаметазон, супрастин, форсований діурез, топічні глюкокортикостероїди.

Після виписки із стаціонару дитині надано рекомендації:

1. Уникання контакту з хімічними сполуками.
2. Алерзин 5 мг – 1 таблетка 1 раз на день (вранці).
3. Урсофальк 500 мг – 1 таблетка 1 раз на день (приймати ввечері перед сном).
4. Емолієнти – тривало.
5. Динамічне спостереження алерголога та розширене алерготестування в період повного благополуччя.

Зміни на шкірі повністю регресували через 17 днів з моменту призначеного лікування. Утримується локальна сухість шкіри.

Нами було проаналізовано склад хімічної сполуки, контакт з якою спричинив розвиток захворювання. Розчин містить пропамокарбу гідрохлорид з класу карбаматних фунгіцидів і фосетил алюмінію з класу фосфорорганічних фунгіцидів (фосфонатів), які забезпечують повний системний захист, а також стимулюють ріст, розвиток рослини. Дану сполуку часто використовують у тепличному господарстві для обробки ґрунту і розсади багатьох овочевих і декоративних культур, а також для зміцнення розсади після її висаджування в поле.

Висновок. Токсико-алергічний дерматит у пацієнта був спровокований дією хімічної сполуки – фунгіциду. Лікування захворювання полягало у комплексному підході (застосування препаратів усередину та зовнішньо), оскільки мало виражену інтенсивність симптомів, викликало фізичний і психологічний дискомфорт. Основним у запобіганні подальшим загостренням є уникання контакту з хімічними сполуками.

ФОТОГАЛЕРЕЯ



Обробка квітів у теплиці



Зміни під час поступлення у стаціонар



Стан шкіри на 17-й день з моменту лікування

ВІДДАЛЕНІ УСКЛАДНЕННЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО У ДИТИНСТВІ СИНДРОМУ ЛАЄЛЛА

Відомо, що пацієнти з токсичним епідермальним некролізом (ТЕН) (синдром Лаєлла) мають різні ускладнення, які у більшості випадків спостерігаються у період одужання. Проте і віддалений термін хвороби у цих пацієнтів перебігає складно, та мало що відомо про його клінічний перебіг.

Метою цієї статті є огляд джерел літератури щодо віддалених наслідків ТЕН і висвітлення власного клінічного випадку. Поширення інформації щодо цієї когорти складних хронічних хворих поліпшить ведення та лікування останніх, отже покращить якість їх життя.

У 2016 році корейські вчені у своїй статті [1] виклали спостереження щодо віддалених довготривалих наслідків синдрому Стівенса-Джонсона (ССД) з/або без синдрому Лаєлла за період 1998-2012 років. Серед усіх 102 обстежених пацієнтів найбільш поширеними ускладненнями (44 % хворих) були такі, що пов'язані зі шкірними й очними проблемами. Вісцеральні органи залучалися у патологічний процес тільки у 2 пацієнтів у вигляді хронічної хвороби нирок і в одного хворого відзначено інтерстиціальне захворювання легень. Автоімунні хвороби спостерігалися у 6 пацієнтів: синдром Шегрена - у 5 хворих і тиреоїдит Гашимото - в 1 пацієнта.

Серед шкірних проблем домінувала хронічна екзема, яка супроводжувалася ксерозом і свербінням різного ступеня тяжкості. Зміни нігтів і постзапальна депігментація були довготривалими, зберігалися роками (з частотою 36-46 % і 69-100 % відповідно).

Патологію очей мали 20-77 % пацієнтів. У цьому дослідженні синдром «сухого ока» і хронічний кон'юнктивіт діагностовано у 32,4 % і 21,6 % хворих відповідно. З пацієнти з цієї когорти не мали залучення очей під час гострої стадії хвороби, але вони з'явилися у подальшому. В одного з них був хронічний кон'юнктивіт, що ускладнився обструкцією слізно-носової протоки.

Респіраторні ускладнення мали пацієнти з ранніми легневими проявами. Найчастіше діагностували хронічний бронхіт/бронхіоліт з обструктивним синдромом [5]. В 1 випадку спостерігалось інтерстиціальне захворювання легень з високим титром антинуклеарних антитіл (АНА) у період одужання.

Kamada N, Kinoshita K, et al. [2] повідомили про випадок хронічного легеневого ускладнення після одужання від ТЕН у 33-річного чоловіка. На початку ТЕН у нього спостерігалася тяжка дихальна недостатність, у зв'язку з чим проводилася

штучна вентиляція легень (ШВЛ). Незважаючи на успішну екстубацію, дихальна недостатність знову з'явилася через 1 місяць, що стало приводом для встановлення діагнозу хронічного бронхіту з формуванням тяжкої обструктивної вентиляційної недостатності (ВН) та бронхоектазів. Паралельно вже після одужання з'явилися симптоми хвороби Шегрена (Sjögren). Пацієнт отримував курс лікування глюкокортикостероїдами (ГКС), бронходилататорами й антибіотиками, проте помер через 1,5 року після появи ТЕН. У даній статті автори посилаються на огляд, в якому було зареєстровано 13 випадків хронічних легневих ускладнень після перенесеного ТЕН або синдрому Стівенса-Джонсона. Такі випадки були класифіковані як хронічний бронхіт / бронхіоліт зі стійкими обструктивними явищами (в тому числі облітеруючий бронхіоліт і облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією) і бронхоектазія.

Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim et al. [3] у статті «Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis» (2013) наводять випадок проблем у 16-річного хлопця, який переніс ТЕН у віці 8 років. Однак після одужання йому знову була потрібна ШВЛ через тяжкі хронічні легневі ускладнення у формі підгострого об-

Таблиця 1. Огляд джерел, в яких описувалися віддалені наслідки перенесеного у дитячому віці синдрому Лаєлла

№	Рік публікації	Автори	Роки спостереження	Кількість пацієнтів	Клінічні форми віддалених наслідків
1	2016	Che-Wen YANG, Yung-Tsu CHO, Kai-Lung CHEN, Yi-Chun CHEN, Hsiang-Lin SONG, Chia-Yu CHU, Korea	1998-2012	102	Хронічна екзема з ксерозом, свербіж, депігментація шкіри (69-100 %), зміна нігтів, синдром «сухого ока» (32,4 %) і хронічний кон'юнктивіт (21,6 %). Хвороби нирок (2%), легень (1 %), синдром Шегрена (5 %), тиреоїдит Гашимото (1 %)
2	2006	Kamada N1 , Kinoshita K. et al.		1	Тяжкий обструктивний бронхіт, хвороба Шегрена
3	2013	Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim et al		1	Облітеруючий бронхіоліт, бронхоектазії
4	2002	Ryan C., Schulz J. et al.	1991-2000	11	Ураження очей (27 %), нігтів (36 %), депігментація шкіри (100 %), облітерація вагінального каналу (10 %)
5	2011	Межирова Н.М., Бевз С.И.	-	10	Гіпертрофічні і келоїдні рубці на шкірі, гіпертрофія нігтів, облітерація слізно-носового каналу
6		Fakoya J. , Omenyi P. , Anthony P. , et al.	-		Шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5%), дистрофія нігтів (37,5%), у всіх - ускладнення очей: сухість очей (46 % випадків), трихіаз (16%), симблефарон (14 %), дистихіаз (14%), втрата зору (5 %), ентроніон (5 %), анкілоблефарон (2 %), лагофталм (2 %), виразки рогівки (2 %)
7	2019	Bayaki Saka, Abba Séfako Akakpo, Julienne Noudé Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari-Toure, Kossi Dzidzinyo, et al.	1997 - 2017	177	Дихомні макули, періартрит (20 %), гіпертрофічні рубці (2,8 %), дистрофія нігтів (1,4 %) і випадіння волосся (1,4 %), очні проблеми (36,6%): зниження гостроти зору (14,1 %) з подальшим розвитком симблефарону (12,7 %), світлобоязнь (12,7 %) і сухість очей (9,9 %). Сліпота - у 2,8 %
8	2020	S. Ingen , Housz Oro , Alves , A. Colin , R. Quedraogo	2010-2017	57	Ураження шкіри у 77 % випадків, очей – 70 %, ротової порожнини – 49 %, генітального тракту – 30 % та респіраторної системи – 18 %

літеруючого бронхіоліту з формуванням бронхоектазів. Згодом у хворого розвинулася вторинна мукоциліарна дисфункція, і мали місце кілька епізодів спонтанного пневмотораксу.

C. Ryan, J. Schulz et al. [4] провели дослідження, метою якого було визначити частоту та варіант віддалених наслідків ТЕН за період 1991-2000 р.р. Було проаналізовано наслідки 11 випадків ТЕН у дітей, серед яких двоє хлопчиків і 9 дівчат із середнім віком 7,2 $\pm$ 1,8 років (у діапазоні: 6 місяців - 15 років) з пошкодженням шкіри до 76 $\pm$ 6 % поверхні тіла (діапазон: 50-95 %). Автори вважали, що причиною захворювання був прийом медикаментів, а саме: антибіотиків (3 дитини), протисудомних засобів (4 дитини), нестероїдних протизапальних препаратів (2 дитини) і вірусний синдром або невідомі агенти (2 дитини). Шість (55 %) дітей потребували інтубації з середньою тривалістю ШВЛ 9,7 $\pm$ 1,8 днів (діапазон: 2-14 днів). Ураження слизових оболонок спостерігалось у 10 (91%), а очей - у 10 (91%). Середня тривалість перебування у стаціонарі становила 19 $\pm$ 3 днів (діапазон: 6-40 днів). Період спостереження в середньому склав 23 $\pm$ 13 місяців. Троє дітей не мали очевидних довготривалих наслідків хвороби. Проте найчастіше страждали очі (3 дитини - 27 %), нігті (4 дитини - 36 %). В усіх дітей мала місце строката депігментація шкіри. В однієї дівчинки сформувався вагінальний стеноз через запалення слизової оболонки.

Авторами статті «Особенности течения и лечения синдрома Лайелла» [5] проаналізовано 10 випадків синдрому Лайелла у дітей віком старше 5 років, в яких у 100 % було відзначено ускладнення після 3 тижнів періоду одужання, а саме: мікотичне ураження порожнини рота (у 3 хворих), ураження шкіри у вигляді гіпертрофічних і келоїдних рубців, дистрофії нігтів, слизових оболонок з утворенням синехій у всіх пацієнтів. В однієї дитини відзначено зрощення слізної-носових проток, що вимагало оперативної корекції, формування стійких пігментних плям, які зберігалися понад 1 рік після перенесеного епізоду синдрому Лайелла.

У статті «Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities» [6] також повідомлялося про віддалені наслідки хвороби у пізній фазі ТЕН, а саме: шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5 %), дистрофія нігтів (37,5 %), у всіх - ускладнення з боку очей. У статті згадується інше дослідження, в якому описуються пізні очні ускладнення приблизно у 50 % хворих з перенесеним ТЕН: сильна сухість очей (46 % випадків), трихіаз (анатомічно патологічний на-

прям росту вій (у бік очного яблука), що не супроводжується ентропіоном (16 %), симблефарон (зрощення кон'юнктиви повіки з кон'юнктивою очного яблука, буває у 2 формах: задній - зрощення у ділянці зводів кон'юнктиви і передній - розташування утворених перемичок або тяжів поза зводами кон'юнктиви, 14 %), дистихіаз (наявність другого ряду вій біля заднього ребра краю повіки, вкрай рідко зустрічається розташування вій у 3 ряди - трихіаз або навіть у 4 ряди - тетрастихіаз, 14 %), втрата зору (5 %), ентропіон (край повіки і вій повернуті до очного яблука, 5 %), анкілоблефарон (часткове або повне зрощення країв верхньої і нижньої повік, частіше у зовнішньому куті очної щілини, що призводить до її горизонтального вкорочення, 2 %), лагофтальм (неможливість повністю зімкнути повіки, 2 %) і виразки рогівки (2 %). Аналіз даних випадків показав, що у 73 % хворих з ураженням слизових оболонок у гострій фазі хвороби згодом спостерігалася еволюція їх у хронічні процеси, зокрема виразки рота, стравоходу, слизових оболонок статевих органів і бронхів (рідше).

В іншому дослідженні [7] були опрацьовані дані про хворих на синдром Стівенса-Джонсона / ТЕН з 1997 по 2017 роки. Серед 177 хворих 38 % випадків склали такі віддалені наслідки, як дифузні дихромні макули, періартрит (20 %), гіпертрофічні рубці (2,8 %), дистрофія нігтів (1,4 %) і випадіння волосся (1,4 %). Також було встановлено, що 36,6 % тих пацієнтів, хто вижив після синдрому Стівенса-Джонсона / ТЕН, мали очні проблеми, серед яких переважали: зниження гостроти зору (14,1 % хворих) з подальшим формуванням симблефарону (12,7 %), світлобоязні (12,7 %) і сухості очей (9,9 %). Сліпота спостерігалася у 2,8 % пацієнтів.

Ще одна група лікарів опублікувала результати власного дослідження [8], до якого були залучені 57 хворих, які перенесли ТЕН в період 2010-2017 р.р. Частка пацієнтів, які мали скарги на тривогу та депресію, становила 54 % і 21 % відповідно. Повідомлялося, що специфічні для ТЕН наслідки спостерігалися з боку шкіри у 77 % випадків, очей - 70 %, ротової порожнини - 49 %, генітального тракту - 30 % і респіраторної системи - 18 %.

На підставі викладених вище результатів проведеного аналізу джерел літератури з цієї проблеми можна зробити висновки щодо можливих віддалених наслідків перенесеного синдрому Лайелла, зокрема:

1. Найчастішими віддаленими ускладненнями були: зміни з боку шкіри у вигляді гіпертрофічних рубців, гіпер- і гіпопігментації, дистрофії нігтів, випадіння волосся, хронічної екземи.

2. Другою за частотою групою ускладнень стали порушення з боку органу зору: сухість очей, трихіаз, симблефарон, дистихіаз, сліпота, ентропіон, анкілоблефарон, лагофтальм і виразки рогівки.

3. Частота уражень слизових оболонок посідала третє місце: кон'юнктивіт, стоматит, облітерація слізної-носового каналу, зрідка облітерація вагіни.

4. Хронічний обструктивний бронхіт, облітеруючий бронхіт, бронхоектазія, інтерстиціальна пневмонія частіше відзначалися у випадках уражень органів дихання саме в гострому періоді синдрому Лайелла.

5. Автоімунна патологія також мала місце.

З метою наочної демонстрації щодо підтвердження висновків проведеного аналізу наведених джерел літератури вашій увазі пропонується як приклад клінічний випадок з власної практики - опис історії хвороби дитини, яка, за даними анамнезу, у віці 8 років перехворіла на синдром Лайелла (етіологія точно не встановлена), і під наше спостереження потрапила через 3 роки після виписки зі стаціонару, після чого впродовж 3 років триває її реабілітація.

10.03.15 у дівчинки відзначено високу температуру тіла, з приводу чого отримала парацетамол одноразово (раніше отримувала), після чого температура знизилася. 15.03.15 дитина поскаржилася на свербіж очей і слизової оболонки піхви, ввечері з'явився генералізований макульозний висип, знову відбувся підйом температури тіла. У дільничного лікаря виникла підозра на вітряну віспу, з приводу чого дівчинка отримувала парацетамол та імунофлазид. Наступного дня дитина госпіталізована в районну лікарню, де вже проводилася інфузійна терапія, але стан хворої погіршився за рахунок наростання інтоксикаційного і шкірного синдромів. 18.03.2015 була переведена до обласної дитячої клінічної лікарні м. Одеси в дуже тяжкому стані зі шкірним синдромом (тяжкий макуло-везикулярний висип зі свербіжем), ураженням слизових оболонок (очей, вагіни, ротової порожнини, носа), полілімфоаденопатією та значною інтоксикацією. Через місяць відшарувалися нігтьові пластинки, почалося випадіння волосся.

При параклінічному обстеженні спостерігалось:

1. Загальний аналіз сечі - без патологічних змін.

2. У біохімічному аналізі крові - печінкові, ниркові проби без патології, С-реактивний білок - у межах референтних значень.

3. Загальний аналіз крові - збільшення ШОЕ на тлі помірного зсуву вліво лейкоцитарної формули й еозінофілії (табл. 2).

Таблиця 2. Гемограма дівчинки у динаміці

Дата	Еритроцити	Гемоглобін	Лейкоцити	П, %	С, %	Л, %	М, %	Е, %	ШОЕ, мм/год	Тромбоцити
18.03.2015	3,2x10 ¹² /л	115 г/л	7,8x10 ⁹ /л	10	30	46	6	8	4	231x10 ⁶ /л
30.04.2015	3,5	116 г/л	10x10 ⁹ /л						23	341x10 ⁶ /л

Таблиця 3. Результати імунологічного дослідження

Дата	IgG (7,6-15,5), г/л	IgE (0 - 90), МО / мл	IgM (0,4-2,4), г/л	ЦІК, опт. од.
22.04.15	9,26	10	1,35	85

Таблиця 4. Результати інструментального дослідження:

Дата	УЗД органів черевної порожнини	Рентгенографія органів грудної клітки	ЕКГ/ ЕХО-КГ
18.03-30.04.2015	Печінка, селезінка, нирки - без патології, жовчний міхур - перегин у нижній третині, стінки його ущільнені	Посилення легеневого рисунка в медіальних відділах, корені легень мало структуровані	Помірні дифузні зміни міокарда

4. Імунологічне дослідження: на тлі нормальних рівнів імуноглобулінів відмічалось збільшення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (табл. 3).

5. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, рентгенографії органів грудної клітки й електро- й ехокардіограми визначалися незначні порушення з боку жовчного міхура, легеневого малюнка та помірні дифузні зміни міокарда (табл. 4).

Оглянута лікарями-спеціалістами:

1. ЛОР-спеціаліст (18.03.2018): Стomatит.

2. Окуліст (24.03.2018): Десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок.

3. Дерматолог (18.03.-30.03.2018): Синдром Лайєлла.

Дівчинка отримувала лікування: інфузійну терапію, ГКС (дексаметазон, преднізолон), антибактеріальну терапію (амікацин, коломіцин, цефепім), атоксил, фуцис, місцеву терапію - зилол, судокрем, аквалан L, ванночки з меладексом.

Рекомендації після виписки: кетотифен - 3 місяці, фуцис 100 мг - 30 днів, деакурал - 1 таблетка 1 раз на день протягом 1 місяця, ванночки з меладексом - 5 днів, потім обробка шкіри пантенолом.

Діагноз на час виписки: Токсико-епідермальний некроліз (синдром Лаєлла) у формі ураження шкіри, слизових оболонок (стоматит), очей (десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок), помірні дихальні розлади.

Спостереження дівчинки в педіатричному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ».

Госпіталізована вперше 02.07.2018 у плановому порядку, вік 15 років.

Анамнез життя: дівчинка народилася доношеною. Добре розвивалася протягом перших 3-х років життя. Дитячий садок відвідувала з 3-х років. У дошкільному і шкільному віці ГРВІ хворіла зрідка. Щеплена за календарем вакцинацій без ускладнень. У

березні 2015 року перенесла синдром Лаєлла нез'ясованої етіології.

Скарги дівчинки під час першої госпіталізації: часті обструктивні бронхіти, гайморити, кон'юнктивіти з явищами непрохідності слізних-носових каналів протягом останніх 3 років. Неодноразово лікувалася в пульмонологічному відділенні з діагнозом: Бронхіальна астма; отримувала курси інгаляційних ГКС, відхаркувальних засобів, антибіотиків, але без значного клінічного ефекту.

Об'єктивний стан хворої під час поступлення відносно задовільний. Активна, кашель більше вологий, нечастий, переважно після стимуляції. Шкіра рожева, чиста, за винятком келоїдних рубців на грудній клітці, що зберігаються на колишніх місцях уражень під час синдрому Лаєлла. Слизові оболонки: порожнина рота - рожевого кольору, чиста; носові ходи - помірно гіперемовані, набрякла з наявним слизовато-гнійним секретом у невеликій кількості. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. Дихання спокійне, задишка відсутня. Аускультативно над легеньми жорстке дихання більше у верхніх відділах; у нижніх - ослаблене, вислуховуються розсіяні вологі хрипи з обох боків. Серцеві тони гучні, чисті, ритм правильний. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, печінка - біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Фізіологічні випорожнення щоденно, без патологічних домішок.

1. Протягом перебування у стаціонарі під час перших двох госпіталізацій було проведено обстеження з метою уточнити діагноз (літо-осінь 2018 року): На підставі відсутності еозинофілів у мокротинні, носових виділеннях, крові, наявності низького рівня IgE (17,6 МО/мл - норма) та даних FeNO (7 ppb за норми менше 20 у дітей) у видихуваному повітрі; відсутності значущого рівня відновлення прохідності дихальних шляхів після інгаляції сальбутамолу (+ 6 % ОФВ1), низького

терапевтичного ефекту від лікування інгаляційними ГКС діагноз бронхіальної астми виключено.

2. Визначено сироватковий рівень альфа1-антитрипсину (1,44 г/л - норма).

3. Спірометричне дослідження: зафіксована вентиляційна недостатність 2 ступеня за змішаним типом з переважанням бронхообструкції, бронходилатаційний тест із сальбутамолом - 6 %.

4. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки: аномалій розвитку та бронхоектазії не виявлено.

5. Під час бронхоскопії зафіксовано слизово-катаральний ендобронхіт.

6. Цитологічне дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу виявило переважання нейтрофілів за відсутності еозинофілії. Бактеріоскопія КУБ не зафіксувала, туберкульоз легень виключено, що підтверджено також і сумнівним результатом реакції Манту 2 ТО (гіперемія - 5 мм).

7. Бактеріологічний аналіз бронхіального вмісту: *S. aureus* - 1,2x10⁵, *Str. viridans* - 1,1x10², непатогенна *Neisseria* - 2,1x10⁶.

8. За даними біопсії слизової оболонки бронхів: атрофія слизової оболонки бронхів.

9. Імунологічне дослідження сироватки крові виявило дисбаланс у клітинній ланці імунітету.

10. Виключено бронхо-легеневий аспергильоз на підставі низького рівня IgE, відсутності проксимальних бронхоектазій і грибів у мокротинні та бронхіальному вмісті.

11. З метою виключити автоімунні стани проведений ANA-скринінг (Anti-ENA ProfilPlus 2 IgG: рибосомальний Р-протеїн, nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, цитромери) та визначення антитіл до пероксидази щитоподібної залози. Антитіл не виявлено.

29.07.2018 встановлено діагноз:

Оснoвний:

Вторинний хронічний бронхіт (ВН-2, ДН-1), рецидивний перебіг (стан після перенесеного епізоду синдрому Лаєлла).

Ускладнення: вторинна мукоциліарна недостатність, вторинні порушення прохідності слізних-носових каналів, хронічний синусит, келоїдні рубці шкіри тулуба.

Супутний: Дифузний зоб І ступеня. Деформація жовчного міхура.

Протягом 3-х років спостереження проводилися дослідження, які визначали:

1. У гемограмі рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів (лейкоцитарна формула зберігала переважання нейтрофілів) залишався стабільно нормальним з коливанням ШОЕ у межах 3-16 мм / год.

2. Рівень параметрів загального аналізу сечі завжди був у межах вікових нормативів.

3. У біохімічному аналізі крові: рівні печінкових і ниркових проб, С-реактивного

білка – патологічних змін не спостерігалося.

4. Дані імунологічного дослідження: патологічних змін з боку гуморальної ланки імунітету не було, навіть рівень секреторного IgA - 320 мк / мл - був досить високим. Однак у клітинний ланці імунітету відзначено диспропорційні зміни, які поступово покращувалися (табл. 5).

Дівчинка консультована доцентом кафедри дитячих інфекцій і дитячої імунології НМАПО імені П. Л. Шупика Лапієм

Ф.І. Чітких форм імунодефіциту не виявлено. Рекомендації:

- Додаткова вакцинація проти пневмококової інфекції - «Превенар».
- Щорічна вакцинація проти грипу.
- Обстеження щодо ВІЛ.
- Обстеження на вірусні гепатити: анти-НВс_{ог}, анти-НВ_с, анти-НСV.

У процесі дообстеження ВІЛ-інфекція та гепатити В і С були виключені. На підставі моніторингу результатів бактеріологічних досліджень (табл. 5) констатовано,

що протягом двох років зберігається контамінація слизових оболонок *S. aureus*, *Str. Viridans*, непатогенною *Neisseria* зі звуженням спектру чутливості до антибіотиків, що стало показанням до обмеження антибіотикотерапії.

Моніторинг інструментального обстеження дівчинки засвідчив, що тривале протизапальне лікування мало позитивну динаміку рівня показників функції зовнішнього дихання та даних комп'ютерної томографії (табл. 6).

Таблиця 5. Результати імунологічного дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові

Дата	Значення	В-лімфоцити (CD19+/CD20+)	Т-лімфоцити (CD3+)	Т-хелпери (CD3+/CD4+)	Т-супресори/цитотоксичні (CD3+/CD8+)	CD3+/4-/8-	CD3+/4+/8+	T-NK- (CD16/56+/3+)	Натур. кілери (CD16/56+/3-)	Співвідношення CD4/CD8	Висновок
	Лейкоцити -5,2х10 ⁹ /л. Лімфоцити - 2,1х10 ⁹ /л (40 %)										Суттєво знижені Т-NK. Абс. к-сть натур. кілерів дещо знижена. Значно підвищений вміст дубль-позитивних Т-лімф-тів
	% від лімф.	14	72	38	29	8,3	4,0	0,8↓	7,1		
	абс. знач. х10 ⁹ /л	0,3	1,5	0,80	0,61	-	-	0,02↓	0,15↓	1,3	
15.04.2019	Лейкоцити -7,4х10 ⁹ /л. Лімфоцити- 1,41х10 ⁹ /л (19%)										Загальний вміст лімфоцитів і абс. кількість В-лімфоцитів знижені. Відносно підвищені Т-хелп. Вміст Т-NK та абс. к-ть натур. кілерів значно знижені. Збільшений вміст дубль-негативних Т-лімфоцитів.
	% від лімф.	14	72	45↑	27	25	0,5	1,5↓	5,94		
	абс. знач. х10 ⁹ /л	0,19	1,02	0,63	0,38	-	-	0,02↓	0,08↓	1,66	
27.06.2019	Лейкоцити -5,45х10 ⁹ /л. Лімфоцити- 1,9х10 ⁹ /л (35%)										Абс. кількість лімфоцитів на нижній межі норми. Дещо знижений вміст В-лімфоцитів. Підвищений вміст натуральних кілерів.
	% від лімф.	15	80	44↑	32	7,9	1,6	3,3	7,4		
	абс.знач. х10 ⁹ /л	0,28	1,5	0,8	0,6			0,05	0,14↓	1,4	
10.07.2020	Лейкоцити -5,1х10 ⁹ /л. Лімфоцити- 1,6х10 ⁹ /л (31%)										Абс.вміст Т-NK і абс. кількість натур. кілерів значно знижені. Відносно збільшені Т-хел.
	% від лімф.	14	74	44↑	30	5,7	0	2,1	2,9		
	абс.знач. х10 ⁹ /л	0,2	1,2	0,7	0,5			0,03↓	0,05↓	1,5	

Таблиця 5. Динаміка бактеріологічних досліджень дівчинки

Дата	Секрет слизової оболонки носа	Мазок зі слизової оболонки зів'я	Мокротиння	Чутливість мікроба
02.07.2018	<i>S. epidermidis</i> – II ст. росту	<i>S. aureus</i> – 1,4х10 ³	БАЛ: <i>Str. viridans</i> -2,3х10 ⁶ , <i>S. aureus</i> – 8х10 ⁴ Мокротиння методом кашльових поштовхів – <i>Str. viridans</i> -1,8х10 ⁵ , <i>S. aureus</i> – 1,4х10 ³	<i>S. aureus</i> : цефокситин, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин, ципрофлоксацин, бісептол.
10.09.2018			<i>S. aureus</i> – 1,2х10 ⁵ , <i>Str. viridans</i> -1,1х10 ² , непатогенна <i>Neisseria</i> - 2,1х10 ⁶ Цитологія: лейкоцити (нейтрофіли – 90 %, лімфоцити -10 %)	<i>S. aureus</i> – норфллоксацин, цефотаксим, ко-тримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
10.04.2019	<i>S. aureus</i> – I ст. <i>S. epidermidis</i> – II ст.	Непатог. <i>Neisseria</i> , <i>Str. viridans</i>	<i>S. aureus</i> – 3х10 ⁵ , <i>Str. viridans</i> -107, непатогенна <i>Neisseria</i> – 1,5х10 ⁶	<i>S. aureus</i> – норфллоксацин, цефотаксим, котримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
24.06.2019	Цитологія - нейтрофіли - 99 %, еозинофіли - 1 % <i>S. aureus</i> - в 4 ст. Кон'юнктива: <i>S. epidermidis</i> - I ст		<i>S. aureus</i> – 5х10 ³ , <i>Str. viridans</i> -107, Непатогенна <i>Neisseria</i> – 7х10 ⁶	<i>S. aureus</i> – норфллоксацин, цефотаксим, ко-тримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
10.07.2020			<i>S. aureus</i> – 3х10 ⁶ , <i>Str. viridans</i> -2х10 ⁷ , Непатогенна <i>Neisseria</i> – 2х10 ⁶	<i>S. aureus</i> – норфллоксацин, цефотаксим, рифампіцин, ванкоміцин

Таблиця 6. Результати інструментального дослідження в динаміці спостереження

Дата госп-ції	УЗД ОЧП	УЗД щит. залози	ЕКГ / ЕХО-КГ	ФЕГДС	Бронхоскопія	ФЗД	Рентгенографія (Rö) ОГК /КТ ОГК / КТ ППН
02.07. 2018	Печінка, селезінка, нирки – норма, жовч. міхур – перегин шийки, анехог. вміст.	Анехогенне включення 3,5x2 мм у перешийку.	-	-	Диф. слизово-катар. ендобронхіт. Біопсія слизової оболонки* Цитограма - знач. к-сть нейтрофілів	ВН 2 ст. за зміш. типом з перевагою бронхообструкції. Проба з сальбутамолом – 6 %, FV- 82 % FEV1- 68 %, FEF25-72- 41 %	Rö-ОГК – легеневий рисунок посилений
10.09 2018	-	-	ЕХО-КГ пролапс МК, ФВ 65 %	-	-	ВН 1-го ст. за обструкт. типом. (FV- 92 % FEV1- 73 % FEF25-75- 63 %)	КТ - бронхітичні зміни у базальних від-х обох легень, ознаки дистальної бронхообструкції. КТ ППН – ознаки пансинуситу
28.01. 2019	-	-	-	-	-	Варіант норми (FV- 98% FEV1- 93% FEF25-75- 87%)	Легеневий рисунок дифузно посилений. Вогнищевих тіней не виявлено
9.04. 2019	Реактивні зміни структури підшлункової залози та печінки - помірні. Деформація жовч. міхура	Щит. залоза збільшена І ступеня	Ритм синусовий, тахіаритмія. Синдром ранньої реполяризації шлуночків	-	-	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД. У динаміці з незначним погіршенням від останнього дослідження	КТ-ОГК та носових пазух: у базальних S9, S10 правої та S10 лівої легень ділянки перибронхіального ущільнення паренхіми, стінки сегментарних бронхів потовщені; ексудативний сфеноїдит, проста кіста верхньощелепної пазухи
24.06. 2019	Деформація жовч. міхура Реактивні зміни підшлун/залози	Щит/зал збільшена І ст. Не можна виключити хронічний тиреоїдит	Без пат. змін. ФВ 71%	Норма	-	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД	-
10.07. 2020	Без патології	Без патології	Без патол. змін	Норма	-	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД. У динаміці за рік помірно погіршення, (FV- 104 % FEV1- 95 % FEF25-75- 57 %)	КТ: ознаки циліндричних бронхо-ектазів і запальних змін дрібних бронхів у S9 правої легені. В динаміці краще; Помірна гіперплазія слизової оболонки основної та правої верхньощелепної пазух. Кіста цієї ж пазухи

*11.07.18 - біопсія слизової оболонки бронхів: у біоптаті дрібні фрагменти слизової оболонки бронхів з явищами вогнищевої плоскоклітинної метаблазії миготливого епітелію, у власній пластинці розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду. Морфологічна картина може відповідати хронічному запальному процесу.

Дівчинка впродовж усього періоду перебування у стаціонарі спостерігалася вузькими спеціалістами: ЛОР-лікарем, ендокринологом, офтальмологом, за показаннями – дитячим гінекологом (дані огляду й обстеження наведені у таблиці 7).

На підставі даних анамнезу, скарг, попереднього спостереження дитини під час епізоду синдрому Лаелла та динамічного спостереження і всебічного обстеження дівчинки у НДСЛ «ОХМАТДИТ» 20.09.2019 встановлено остаточний діагноз:

Основний: Вторинний хронічний бронхіт (ВН0, ДН0), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лаелла),

Ускладнення: Циліндричні бронхо-ектази S9 правої легені, порушення прохідності слізно-носових каналів, хронічний синусит, період ремісії, проста кіста верхньощелепної пазухи, колоїдні рубці шкіри тулуба.

Супутній: Деформація жовчного міхура, вторинна імунна недостатність, залізодефіцитна анемія.

Тактика лікування була спрямована на покращання очисної функції бронхів:

1. Зменшення бактеріального навантаження:

- початкове лікування - курс внутрішньовенного ванкоміцину 2 тижні, потім - бісептол 480 мг – 1 табл. х 2 рази на день упродовж 3-х тижнів, бісептол 480

мг – 1 табл. 2 рази на тиждень 2 місяці (2018 рік);

- Інгаляції Лорде-гіаль (або 3 % NaCl) 1-2 рази на день тривало щодня;

2. Покращання реологічного стану мокротиння: внутрішньовенний лазолван (у стаціонарі) і всередину або інгаляційно курсами (або інгаміст) по 2 тижні уразі погіршення відкашлювання.

3. Зменшення бронхоспазму: беродуал інгаляційно за потреби;

4. Покращання відкашлювання: дихальна гімнастика щодня, масаж грудної клітки – курсами по 8-10 днів, 3 рази на рік.

5. Посилення репаративних можливостей слизової оболонки бронхів і пазух носа:

Таблиця 7. Зведені дані спостереження вузькими спеціалістами й обстеження дівчинки

Дата	ЛОР	Ендокринолог	Офтальмолог
02.07.2018	Лівобічний гайморит Назоцитограма: 100 % нейтрофіли	Дифузний зоб I ст., евтиреоз. ТТГ – 0,918 мЕД/л, Т4 – 1,22 ng/gl, АТПО – 10,42 – норма	Атрезія слізозових каналів обох очей. Симблефарон лівої повіки. Помутніння рогівки обох очей. Visus OD та OS = 1 Х оперативне втручання*
10.09.2018	Хронічний синусит. Проста кіста верхньо-щелепної пазухи		Порушення прохідності слізно-носових каналів. Оперативне втручання на лівому оці**
9.04.2019	Хронічний синусит, період загострення. Проста кіста верхньо-щелепної пазухи	Дифузний зоб I ст. Гігантизм сімейно-конституційного типу. ТТГ, Т4 - норма АТПО - норма	Дренажі стоять нормально, функціонують.
24.06.19	Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Дифузний зоб I ст., евтиреоз ТТГ, Т4 - норма АТПО - норма	Стентування слізно-носового каналу зліва
20.09.2019	Хронічний синусит, період ремісії. Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Гінеколог - гострий неспецифічний вагініт	Видалення стентів зі слізно-носового каналу
7.07.2020	Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Без патології	Відсутність прохідності слізно-носових каналів. Запропоноване наступне оперативне втручання.

*23.07.18 - формування слізних точок, слізних каналів, промивання та зондування їх. Дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носо-слізних шляхів силіконовою системою Риклінга на правому оці.

**17.09.18 формування слізозових точок, слізозових каналів, промивання та зондування їх. Дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носо-слізних шляхів силіконовою системою Риклінга на лівому оці.

- Смарт омега, Аевіт – 1 місяць курсами по 2-3 рази на рік;

- Респібронт (бронхомунал) навесні та восени за схемою по 2 місяці,

- Солкосерил 2 мг внутрішньом'язово 10 днів (у стаціонарі в 2018 і 2019 роках);
- санаторно-курортне лікування на чорноморському узбережжі.

6. Відновлення прохідності слізно-носових каналів:

- тобрекс - по 2 тижні;

- стентування лівого, а потім правого слізно-носового каналів (з малим клінічним ефектом).

7. Зменшення запалення у носових ходах: інтраназальні ГКС (флікс, назонекс - 1-2-місячними курсами) за порушення прохідності носа.

За період 3-річного спостереження відзначено покращання стану дівчинки:

1) загострень бронхіту, які потребували госпіталізації, не було; відзначалось поступове покращання значень показників функції зовнішнього дихання до норми (FVC – 104 %, FEV1- 95 %) та параметрів КТ-сканування легень;

2) покращилась якість життя – дівчинка регулярно відвідує школу, заняття фізичної культури, самостійно додатково

робить ранкову пробіжку, відновилися соціальні зв'язки;

3) зменшилась кількість мокротиння під час відкашлювання.

Однак, незважаючи на постійну реабілітаційну терапію, дотепер не вдалося повністю відновити транспортну функцію мукоциліарного кліренсу: щоранку у дитини виникає потреба відкашлятися, поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів нижніх сегментів легень, відзначається формування бронхоектазів у базальних сегментах правої легені, поширюється мікробна полірезистентність штаму *S. aureus*, який постійно висівається з мокротиння дитини. Навесні 2020 року відбулося загострення гаймориту і бронхіту: збільшилась кількість мокротиння, що примушувало двічі на день проводити інгаляційну терапію, дихальну гімнастику і відкашлюватися, змінився характер мокротиння зі слизуватого на слизувато-гнійний, у нижніх відділах легень з'явилися вологі хрипи. Ці явища призвели до необхідності призначити курс антибактеріальної терапії за чутливістю флори мокротиння (азитроміцин 500 мг 1 раз на день 10 днів і ще 3 тижні 2 рази на тиждень).

Висновки:

1. Синдром Лаелла, який є гострим патологічним станом з боку шкіри та слизових оболонок і тепер досить успішно лікується, залишає довготривалі наслідки, особливо з боку слизових оболонок і менше шкіри.

2. Серед віддалених ускладнень найчастіше спостерігаються: хронічний синусит, хронічний чи облітеруючий бронхіт, порушення прохідності слізно-носових каналів, різноманітні патологічні стани з боку очей (сухість ока, трихіаз, дистихіаз, симблефарон, ентропіон, анкілоблефарон, виразки рогівки), запалення слизової оболонки вагінального тракту.

3. Пацієнти, які перенесли синдром Лаелла, потребують тривалого спостереження і реабілітації спеціалістами різного профілю: пульмонологами, отоларингологами, окулістами, ендокринологами.

4. На сьогодні не відпрацьовані єдині стратегії ведення хворих з віддаленими ускладненнями синдрому Лаелла, що з плином часу призводить до їх інвалідизації і як наслідок - погіршення якості життя таких пацієнтів.

Список літературних джерел у редакції

ГЛУТАТІОНСИНТЕТАЗНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ГЕНЕТИЧНО-ДЕТЕРМІНОВАНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Вступ: Вроджені порушення обміну амінокислот і органічні ацидемії є гетерогенною групою захворювань, в основі яких лежать різні дефекти метаболізму амінокислот і органічних кислот, більша частина яких проявляється неврологічними симптомами. Порушення обміну речовин відокремлені у самостійну нозологічну форму - нейрометаболічні захворювання, об'єднані клінічним фенотипом, включаючи: затримку психомоторного розвитку, судоми, екстрапірамідні та мозочкові розлади.¹

Вроджені порушення метаболізму часто спричиняють подібні до сепсису прояви та у подальшому призводять до раптової смерті немовлят.² В основі механізму метаболічних порушень лежить дефіцит ферменту, його кофакторів або біохімічних транспортерів, що призводить до дефіциту необхідного метаболіту, накопичень токсичних сполук або поєднання обох процесів (мал.1)².

Токсичні прояви метаболічних порушень маніфестують з проявів енцефалопатії та важкого метаболічного ацидозу. При цьому важливими діагностичними критеріями є гіперамоніємія, підвищення рівня аміаку в плазмі крові, глюкози в крові та виявлення аніонного провалу.²

Так одним з найважчих та швидкопрогресивних вроджених метаболічних захворювань є глутатіонсинтетазна недостатність (ГСН). ГСН – це невиліковний автосомно-рецесивно зумовлений вроджений дефект метаболізму, який проявляється у вигляді масивної екскреції 5-оксипроліну, викликає важкий метаболічний ацидоз, порушення роботи ЦНС, гемодинамічні розлади з летальним кінцем. ГСН є захворюванням, яке маніфестує саме у неонатальному періоді.³ Глутатіонсинтетаза – фермент, який є каталізатором останньої ланки глутамінового циклу, виконуючи головну роль у синтезі глутатіону.³ Глутатіон забезпечує своєчасний транспорт амінокислот через мембрани клітин (мал.2) та захищає їх від вільних радикалів^{4,5}, забезпечуючи нормальне функціонування центральної нервової системи.⁶ Також відомо, що глутатіон відповідає за стресостійкість клітин і їх контрольоване програмування до апоптозу.⁷

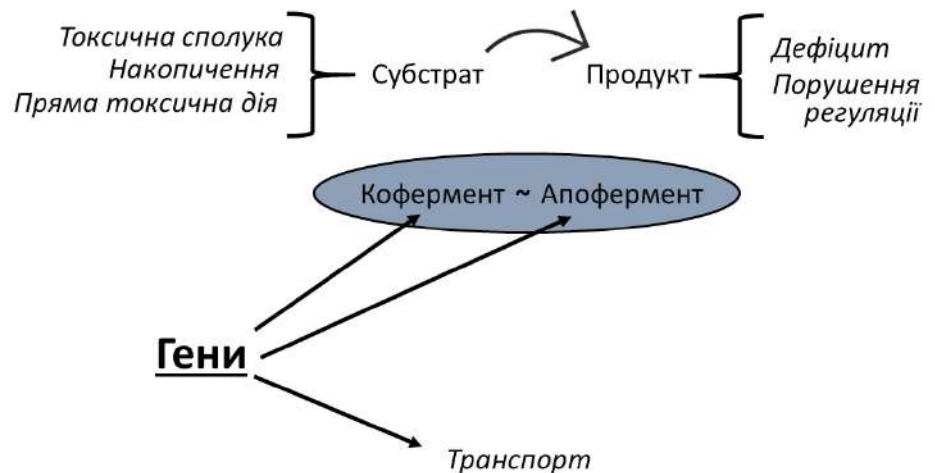


Рис.1. Опис основної парадигми спадкових порушень метаболізму

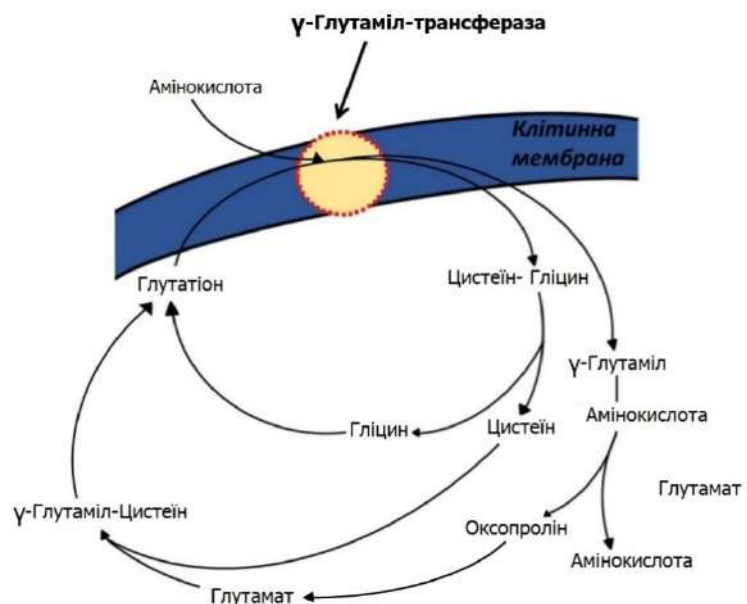


Рис.2 Транспорт амінокислот через мембрану клітин

Патогенетично розвиток ГСН виникає в результаті дефіциту ферменту з розвитком накопичення продуктів обміну, ушкодження всіх ланок метаболізму з ураженням усіх органів і систем. Так, унаслідок дефіциту глутатіонсинтетази виникають метаболічний ацидоз, гемолітична анемія, гіпербілірубінемія, важкі неврологічні порушення та ризик виникнення сепсису.^{8,9} У разі, якщо вагітність завершилася пологами, вказані прояви

з'являються одразу після народження. Діагноз підтверджується підвищенням рівня 5-оксипроліну у сечі.¹⁰

Мета: Продемонструвати особливості перебігу глутатіонсинтетазної недостатності (ГСН) у новонародженої дитини.

Матеріали та методи: Дослідження включало ретроспективний аналіз історії хвороби з детальним вивченням даних перебігу основного захворювання і його

ускладненнь, вивчення отриманих результатів тесту на виявлення порушень обміну амінокислот та органічних кислот і порівняння даних автопсії з установленим діагнозом під час перебування дитини у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (BAIT) на базі КНП «МДЛ № 5» ЗМР.

Результати: Наводимо аналіз перебігу клінічного випадку дитини з глутатіонсинтезною недостатністю, ускладненою важкими метаболічними змінами та розвитком поліорганної недостатності з летальним кінцем.

Хвора В., дівчинка, яка народилася 22.01.2021р., надійшла до БАІТ новонароджених КНП «МДЛ №» ЗМР на третю добу після народження у тяжкому загальному стані, який був зумовлений неврологічною симптоматикою, респіраторними порушеннями, брадикардією та помірною інтоксикацією. Вказані симптоми з'явилися на 2 добу після народження на фоні повного благополуччя після пологів.

З анамнезу відомо, що дитина від третьої вагітності, других термінових пологів природним шляхом на 39-у тижні. Маса тіла дитини при народженні – 3200 г, довжина тіла – 50 см, обвід голови – 34см. Оцінка за шкалою Апгар – 8-9 б. Після народження перебувала разом з матір'ю.

Перша вагітність закінчилася пологами і смертю дитини на п'яту добу життя; друга вагітність завершилася медичним абортom за показаннями. Вагітність перебігала з загрозою переривання на 34-35 тижні. Проведене УЗД на 11 та 18-у тиж.- без особливостей; на 23-у тиж. було виявлене помірне багатоводдя; на 30 тиж.- помірне багатоводдя та однократне обвиття пуповини навколо шиї. Доплерометрія на 30-у тиж. ознак порушення матково-плацентарного кровоплину не виявила. На 20-у тиж. вагітності мати дитини перехворіла на Covid-19.

Упродовж чотирьох годин після госпіталізації до БАІТ - динаміка негативна за рахунок прогресування неврологічної симптоматики, розвитку клінічних ознак набряку мозку, коми, у подальшому поліорганної недостатності. За життєвими показаннями дитина була заінтубована та переведена на ШВЛ. На першу добу госпіталізації у дитини з'явилися тоніко-клонічні судоми, після виникнення яких були призначені протисудомні препарати. За показаннями дитині була проведена нейросонографія (НСГ), яка виявила перивентрикулярний крововилив (ПВК), субепендимальні кісти (СЕК) з двох боків, гіпоксично-ішемічні зміни речовини головного мозку (ГМ) та перивентрикулярний ішемічний набряк.

Через добу після госпіталізації було запідозрено напружений лівобічний пневмоторакс, підтверджений рентгено-

логічно. Під рентгенологічним контролем органів грудної порожнини було проведено встановлення дренажу за Бюлау зліва з подальшою позитивною динамікою. Дренаж за Бюлау зліва функціонував до ранку другої доби. Дитина продовжувала знаходитися на ШВЛ в режимі PSIMV+ з параметрами: FiO2- 27%, рін+14, реер+5.

Під час огляду в динаміці загальний стан залишався стабільно важким, прогностично загрозливим для життя, що було зумовлено неврологічними, респіраторними розладами, гемодинамічними порушеннями й інтоксикацією. У неврологічному статусі - кома III, атонія, арефлексія. Зіниці OD=OS, широкі з млявою фотореакцією. При загальному огляді: блідість шкіри покривів з сіруватим відтінком і мармуровим рисунком. Помірне розширення венозної сітки на животі та грудях. Позиційні набряки на тулубі та виражені набряки повік. Під час аускультії легень вислуховувалося ослаблене дихання зліва, поодинокі крепітація справа з жорстким відтінком. Серцева діяльність залишалась ритмічною з тенденцією до брадикардії і приглушенням тонів. Живіт піддутий, м'який, печінка +4,0 см нижче від реберної дуги. Діурез по сечовому катетеру, зі стимуляцією.

Під час проведення лабораторних досліджень спостерігались зміни з боку гемодинамічних показників, кислотно-лужного стану та біохімічних маркерів. У загальному аналізі крові спостерігались лейкоцитоз, токсична зернистість нейтрофілів, вакуолізація моноцитів, зсув лейкоцитарної формули до юних форм, поява незрілих форм мієлоцитів і метамієлоцитів.

За результатами біохімічного аналізу було виявлено підвищення рівня креатиніну від 130 до 396 мкмоль/л, коливання рівня електролітів: Na⁺ від 115 до 144 ммоль/л, K⁺ від 2,3 до 6,62ммоль/л, Cl⁻ від 80 до 114ммоль/л, та Ca²⁺ від 1,8 до 2,16ммоль/л. Коагулограма продемонструвала підвищення рівня протромбіну від 33 до 52", підвищення МНО від 1,35 до 1,89 од., зниження рівня фібриногену від 9,77 до 1,55" та зниження ПТІ з 75 до 26%.

Також мали місце зрушення кислотно-лужного стану та підвищення рівня лактату (дані наведені у табл.1).

Бактеріологічні дослідження з метою визначити стерильність крові, сечі, калу, мазків з зіва і трахеї, росту патогенних і умовно-патогенних збудників не виявили.

Дослідження крові на TORCH-інфекції методом ПЛР наявності токсоплазмозу, вірусного гепатиту В, вірусу Коксакі, сифілісу, вітряної віспи, хламідіозу, краснухи, цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу 1 і 2 типів не виявило.

Під час трічі проведеної люмбальної пункції для виключення нейроінфекції

було отримано каламутний ліквор з великою кількістю ізоморфних еритроцитів, позитивною реакцією Нонне-Апельта і підвищенням рівня лактату до 7.85, 7.52 та 6.92 ммоль/л за норми від 1,1 до 2,98 ммоль/л.

Дитина була обстежена на наявність антитіл до SARS-CoV2 методом ІФА: IgM - негативний; IgG - 8,75 ІА.

Окрім лабораторних та інструментальних досліджень дитина була проконсультована суміжними спеціалістами. Так у дитини мали місце транзиторна постгіпоксична ішемія міокарда, вроджений кардит?, дисметаболічна кардіопатія, функціонуюча ГДН ВАП (1,5мм) та BOB (3мм), набряк дисків зорових нервів обох очей. Дистанційна консультація генетика припустила аміноацидопатію та гіперамоніємію. Дитині було призначено дослідження рівня амінокислот, органічних кислот сечі.

Дослідження рівня амінокислот виявило підвищення α-аміномасляної кислоти - 13мг/л (N-0.8-2.5мг/л) , гідроксипроліну – 12.9 мг/л (N 11.8 мг/л), цитруліну – 46,9 мг/л (N-1,8-7,9 мг/л), цистатіоніну - 5мг/л (N 0,7мг/л), глутаміну – 260 мг/л (N-54,8-104,0 мг/л), гліцину – 65,6мг/л (N17,3-55,6 мг/л), проліну – 58,3 мг/л (N-12,7-47,8 мг/л), саркозину – 0,7 мг/л (N 0,3 мг/л), валіну – 25,5 мг/л (N-10,1-22,3 мг/л) і зниження рівня аспарагінової кислоти – 2,4мг/л (N-2,7-17,3мг/л), цистину – 0,5 мг/л (N-3,6-24,0 мг/л) й орнітину – 3,6 мг/л (N-6,3-21,2 мг/л).

Дитині було призначено дослідження органічних кислот сечі, яке виявило значне збільшення 5-оксипроліну і молочної кислоти; зміни метаболітів вуглеводів, кетозу, нейротрансмітерів, недостатності вітамінів: B2, B3, B6, B12, C; біотину, фолієвої кислоти; мікроелементів: Fe, Mg, Zn, метаболітів кісткової тканини і наявність надмірного росту грибів і дріжджів травного каналу.

За результатами проведених обстежень дитині було встановлено діагноз: Вроджене порушення обміну речовин: дефіцит глутатіонсинтетази.

У процесі захворювання під час перебування у БАІТ новонароджених відбулися такі динамічні зміни: дихання змінилось на «стовбурове»; самостійні дихальні рухи зникли; тактильна чутливість на рівні спинномозкових рефлексів; пролежні на голові і тулубі на тлі порушення кровообігу. Атонія кишок і сфінктерів. Шкіра з сіруватим відтінком і мармуровим рисунком. Позиційні набряки на тулубі та виражені набряки повік. ШВЛ проводилася в режимі PSIMV+ у гіпервентиляції. Розвинулась виражена ригідність легень, що зумовила складність проведення вентиляції легень. Аускультативно зберігалось різко ослаблене дихання з 2-х боків, поодинокі крепітація.

Табл. 1. Зміни кислотно-лужного стану

Показник	Доба у відділенні													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
pH	7,486	7,484	7,463	7,43	7,391	7,283	7,288	7,292	7,31	7,417	7,368	7,209	7,294	7,226
pCO ₂ мм.рт.ст	21	18,2	18,4	35,8	43,4	41,3	32,2	20,6	21,4	20,2	33,9	47,9	42,4	46,7
PO ₂ мм.рт.ст	103	68	40	38	34	41	35	38	43	42	42	38	40	45
Лактат ммоль/л	1,86	3,91	3,5	3,3	7,85		2,58	2,32	1,96		1,69		1,9	

Сатурація в останню добу коливалась у межах 36-90%. Діяльність серця підтримувалась медикаментозно, при цьому зберігалась тенденція до брадіаритмії та артеріальної гіпотензії. На верхівці серця вислуховувався систолічний шум. Живіт був збільшений у розмірах за рахунок вираженої гепатомегалії і дещо напружений під час пальпації. Печінка +8,0см нижче краю реберної дуги. Діурез по сечовому катетеру зі стимуляцією. З'явилась атонія ануса, кал підтікав постійно. В ніч на 14-у добу перебування у ВАІТ прогресувала серцево-легенева недостатність, за життєвими показаннями проводилась серцево-легенева реанімація без позитивного ефекту, після якої була констатована біологічна смерть.

За згодою батьків було проведено патологоанатомічне дослідження, за результатами якого був підтверджений прижиттєво встановлений діагноз. Основне захворювання: Порушення обміну речовин: дефіцит глутатіонсинтетази. Ускладнення основного захворюван-

ня: гепатомегалія, ацидурия, повнокрів'я та дистрофічні зміни внутрішніх органів, інволюція тимуса 4-5 ступеня, серозно-геморагічний набряк легенів, пневмоторакс зліва. Вогнищеві крововиливи у речовину головного мозку та субependимальної зони бокових шлуночків з проливом крові в систему 3-го та 4-го шлуночків у стадії організації. Повні і неповні колікваційні некротичні зміни речовини головного мозку. Церебральна лейкомаляція.

Висновки:

1. Група вроджених порушень обміну аміно- й органічних кислот залишається актуальною для вивчення серед вроджених обмінних патологій, які спричиняють стійкі порушення на молекулярному рівні та характеризуються яскраво вираженими симптомами у новонароджених.

2. Зміни процесів обміну речовин і розвиток поліорганної недостатності є проявами рідкісного, невиліковного автосомно-рецесивного захворювання,

поширеність якого на сьогодні достовірно не встановлена через доволі рідкісні випадки та високу летальність уже в періоді новонародженості.

2. Глутатіонсинтетазна недостатність є головним пусковим механізмом у розвитку важких змін з боку ЦНС та появі незворотних соматичних порушень, прояви яких маніфестують після народження і швидко прогресують зі зміною загального стану дитини, призводячи до неонатальної коми з подальшим летальним кінцем.

4. Вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання на прикладі клінічних випадків дозволяє підвищити можливість швидкої діагностики обмінних порушень у новонароджених для подальшої доцільності проводити обстеження на вроджені порушення обміну речовин і рідкісні автосомно-рецесивні захворювання у випадках, коли можливі захворювання було виключено.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА ВАКЦИНУ «СИНФЛОРИКС» У 6-МІСЯЧНОЇ ДИТИНИ

Інфекції, спричинені *Streptococcus pneumoniae*, є глобальною проблемою для охорони здоров'я у світі [1,2]. У США, за оцінками CDC, щороку відбувається 150 000 госпіталізацій через пневмокову пневмонію. За даними ВООЗ, від пневмонії у 2017 році загинуло понад 800 000 дітей віком до п'яти років [2,3].

Рутинна імунізація пневмоковою кон'югованою вакциною в останні роки глибоко змінила епідеміологію інвазивних пневмококових захворювань у багатьох європейських країнах. Перший Кохранівський огляд на цю тему був опублікований у 2002 році й оновлений у 2004, 2009 та 2014 роках. Згідно досліджень у США, після внесення пневмокової вакцини в національний календар щеплень рівень захворюваності на інвазивні пневмококові інфекції серед вакцинальних штамів знизився на 94,0 %, а загальний рівень захворюваності на інвазивні пневмококові інфекції у дітей до 5 років зменшився на 75,0 % [4].

Особливо велике занепокоєння викликають такі інвазивні пневмококові захворювання, як отит, менінгіт, бактеріємія, рівень смертності від яких сягає 18,0 %. Згідно даних Центру Громадського здоров'я МОЗ України у 2018 році зареєстровано 43 випадки пневмококового менінгіту, з них дітей віком до 17 років — 10 осіб. Найбільше випадків серед дитячого населення — 50,0 % (5 осіб) зареєстровано у віці 5–9 років. Наразі вакцинація від пневмокової інфекції впроваджена в більшості європейських програм імунізації і є рекомендованою згідно календаря профілактичних щеплень України [5].

Вакцини, доступні на території України («Превенар 13» та «Синфлорикс»), відповідно до офіційних інструкцій мають високий профіль безпеки, дуже низький ризик розвитку гострих алергічних реакцій (< 1/10 000) і рекомендовані до застосування дітям з 2-х місяців життя.

Клінічний випадок

Хлопчик П., віком 2 місяців 29 днів, звернувся до педіатра в приватній клініці з приводу планової вакцинації.

Дитина від першої вагітності, перших фізіологічних пологів. Народилась вчасно з масою тіла – 3500 г, довжиною тіла – 51 см. Оцінена за шкалою Апгар на 8 балів. Перебуває на грудному вигодовуванні.

Під час огляду дитина соматично здорова, росте і розвивається відповідно віку. В анамнезі життя реєструвались 2 епізоди гнійного отиту, один з перфорацією. Під час обстеження у дитини визначалось зниження секреторного IgA (13,4 мкг/мл за референтного значення 40-170 мкг/мл). Алергологічний анамнез у дитини та родичів не обтяжений. Консультований дитячим імунологом з метою виключити первинний імунодефіцит.

Після огляду педіатром проведена вакцинація «Гексаксим» (в ліве стегно) і «Синфлорикс» (у праве стегно). Вакцинація виконана з дотриманням техніки введення препаратів. На місце ін'єкції нанесений пластр за бажанням батьків, який був знятий через 15 хвилин.

Через 4 години після вакцинації на місці введення «Синфлорикс» – почервоніння правого стегна, набряк, а потім почервоніння перейшло на голілку. За рекомендацією педіатра дитина отримала ібупрофен у віковому дозуванні. Через 5 годин після вакцинації повторно оглянений у клініці: стан дитини задовільний, температура тіла – 36,7 ° С, артеріальний тиск – 80/45 мм рт. ст., незначна місцева реакція у вигляді почервоніння на місці ін'єкції. Дитині було призначено антигістамінний препарат «Феністил» у віковій дозі протягом 5-7 діб. Педіатром прийнято рішення щодо продовження планової вакцинації.

У 5 місяців дитині введена друга доза «Гексаксим», яку вона перенесла без небажаних реакцій.

У 6 місяців після планового огляду педіатром уведена 2-а доза «Синфлорикс». Батькам запропоновано спостереження за дитиною протягом 1 години в межах клініки. Через 40 хвилин після вакцинації спостерігалась місцева реакція у вигляді почервоніння, яке збільшувалось у розмірі (рис.1), і потім з'явилися пухири великих розмірів на коліні і на стопі з того ж боку і поширились на стопу другої ноги. Через годину дитина була збуджена, плакала. Артеріальний тиск – 80/45 мм рт. ст., температура тіла – 36,7 градусів за Цельсієм. Було призначено Феністил 2 краплі та Нурофен 2 мл, ректально преднізон (Ректоделт 100 мг). Через 2 години дитина заспокоїлась, а пухири зменшились. Наступного дня після вакцинації скарг у дитини не було. Лікарем під час візиту було відправлено електронне сповіщення в Державний експертний центр МОЗ України щодо реакції гіперчутливості на вакцину «Синфлорикс». Батькам рекомендована планова консультація алерголога, яким встановлено діагноз: Реакція гіперчутливості на вакцину «Синфлорикс»: місцева реакція (уртикарна гранульома), гостра кропив'янка.

Батьки дитини виявили бажання завершити цикл вакцинації «Синфлорикс».



Рисунок 1. Уртикарна гранульома у 6-ти місячної дитини після вакцинації «Синфлорикс»

У 8 місяців після планового огляду педіатром і лікарем-дитячим алергологом у палаті інтенсивної терапії в присутності лікаря-дитячого анатезіолога проведено введення 3 дози «Синфлорикс» за схемою: 0,05 мл в розведенні 1:10 і повної концентрації: 0,05 мл; 0,1 мл; 0,15 мл та 0,2 мл з інтервалом 30 хвилин. Дитина перебувала під спостереженням у клініці протягом 4 годин після введення повної дози вакцини.

Стан дитини був без особливостей, артеріальний тиск - 80/40 мм рт. ст. та температура тіла - 36,5 градусів за Цельсієм.

Коментар: Реакція гіперчутливості на «Синфлорикс» у даної дитини була вірогідно, пов'язана з фосфатом алюмі-

нію, який входить до складу вакцини як ад'ювант.

Відомо, що ад'юванти використовуються для посилення імунної відповіді на вакцини. Алюмінію гідроксид та алюмінію фосфат - найпоширеніші ад'юванти, що використовуються у вакцинах. Реакції негайного типу на дані ад'юванти майже не задокументовані. Однак, у літературі описані випадки невеликих уртикарних гранульом або вузлів з поступовим розвитком кропив'янки, яка реєструвалась у 0,83 % дітей [6]. Уртикарні гранульоми можуть зберігатись навіть протягом декількох місяців і в подальшому (через 5-9 років) у цих дітей під час тестування реєструвалась негативна реакція на алюміній [7].

Згідно Міжнародного консенсусу щодо ведення хворих з алергічними реакціями на вакцини, у пацієнтів, які мають в анамнезі негайну реакцію необхідно проводити шкірне тестування і лише за негативного результату проводити подальшу вакцинацію [8]. Альтернативним підходом, який використаний у даної дитини, враховуючи її вік і переваги вакцинації, може бути введення вакцини за градуїтованим протоколом, який зазвичай є безпечним. Однак усі процедури у таких пацієнтів проводяться досвідченим персоналом із забезпеченням усіх умов надання реанімаційної допомоги.

**Список літературних джерел
у редакції**

БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ-СИНДРОМ, ІНДУКОВАНИЙ ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ, У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Жовчнокам'яна хвороба – це довготривалий багатоступеневий процес, при якому відмічаються зміни метаболізму, фізико-хімічного складу жовчі, зниження скоротливості жовчного міхура (ЖМ), що призводять до збільшення літогенності жовчі та наступного каменеутворення [1]. Збільшення літогенності жовчі в дітей найчастіше проявляється порушенням співвідношення холестерину, жовчних кислот і фосфоліпідів у її складі. За перевищення рівня холестерину жовч не підтримується у солюбілізованому стані і, отже, здатна до збереження у вигляді кристалів моногідрату холестерину, створюючи основу для утворення біліарного сладжу (БС), що становить першу стадію жовчнокам'яної хвороби [2,5].

Біліарний сладж (biliaris (лат.) – жовчний, sludge (англ.) – «осад») (син.: мікролітіаз, псевдолітіаз, біліарний осад, щільна жовч) – це неоднорідність жовчі, що представлена суспензією рідких кристалів моногідрату холестерину або гранул кальцію білірубінату в суміші муцину і білка жовчного міхура, що включає щільні структури розмірами від 0,01 до 5 мм без акустичної тіні за даними УЗД [4].

Типова для біліарного сладжу преципітація холестерину у дітей відбувається у разі перевантаження ним водорозчинних змішаних міцел жовчних кислот і нестабільних фосфоліпідних міхурців за надмірної секреції холестерину у жовч, зменшенні секреції у жовч ендогенних розчинників холестерину (жовчних кислот) та фосфоліпідів, застої жовчі у жовчному міхурі [6].

Етапи формування біліарного сладжу включають перенасичення жовчі холестерином, дисбаланс про- і антинуклеарних факторів, нуклеацію та преципітацію кристалів холестерину й агрегацію кристалів у мікроліти з їхнім подальшим розвитком.

Біліарний сладж за даними УЗД, включає такі варіанти: мікролітіаз, замазкоподібну жовч і замазкоподібну жовч із мікролітами [5, 6, 7]. За складом

біліарний сладж може містити кристали холестерину моногідрату в поєднанні з муцином, сполуки кальцію або гранули пігментів, які містять білірубін.

До числа факторів, що детермінують розвиток біліарного сладжу в дитини, належать пролонгована фізіологічна жовтяниця з підвищенням у складі жовчі рівня вільного білірубину; штучне вигодовування й несвоєчасне введення прикорму в дітей раннього віку; стрес; захворювання органів травлення (цироз печінки, вірусні гепатити, пігментні гепатози, гіпомоторика жовчного міхура, спазм сфінктера Одді, резекція тонкої кишки або її захворювання тощо); недостатнє надходження мікроелементів і жовчогінних продуктів натурального походження; ожиріння; низькокалорійна дієта; дегідратація; порушення моторної функції, запалення стінок та звуження вивідного протока жовчного міхура; застосування парентерального й зондового харчування; ендокринні захворювання; інтеркурентні інфекції; гемоліз; харчова алергія тощо [8]. Поза тим, розвиток біліарного сладжу може запустити прийом певних лікарських препаратів (оральні контрацептиви, цефалоспорины, октреотид, фуросемід, клофібрат, морфін, препарати кальцію тощо), що призводять до перенасичення жовчі кальцієм та/або холестерином, у результаті чого спостерігається зниження моторики жовчного міхура й поява осаду [8-13].

Цефтріаксон – напівсинтетичний парентеральний, стійкий до бета-лактамаз цефалоспорин третього покоління, представлений у США з 1984 року. Він широко застосовується у стаціонарній педіатричній практиці різних країн світу. 60-70% препарату виводиться незмінним з сечею, решта екскретується з жовчю. У препараті відносно небагато побічних ефектів, один з яких – біліарний сладж (5-15%).

Механізм виникнення цефтріаксон-індукованого біліарного сладжу зумовлений тим, що цефтріаксон конкурує із

білірубіном за альбумін, що індукує підвищення у крові некон'югованого білірубину. В жовч препарат потрапляє у вигляді двовалентного аніона, зв'язується із кальцієм у цефтріаксон-кальцієві комплекси із включеннями кристалів холестеролу моногідрату і гранул білірубінатів [3-6, 15].

Феномен псевдолітіазу у разі застосування цефтріаксону діагностується за допомогою УЗД (чутливість методу – 13-65%, специфічність – 96 %). На УЗД преципітати створюють високоамплітудну ехогенність з постакустичними тінями, що нагадують жовчні камені.

Доведений дозозалежний ефект цефтріаксону у виникненні біліарного сладжу. Тому він частіше виникає в дітей, оскільки діти отримують пропорційно вищі дози, ніж дорослі внаслідок дозування на масу тіла.

Зазвичай біліарний сладж у разі застосування цефтріаксону виникає на 3-22-й день від початку терапії і в більшості випадків є зворотним процесом: зникає самостійно в середньому на 15-й день (2-63-й день) після закінчення введення препарату. У 8-32 % випадків біліарний сладж, індукований застосуванням цефтріаксону, трансформується у жовчнокам'яну хворобу [3,5,6]. Втім у разі адекватного консервативного лікування можлива повна елімінація сладжу, що дозволяє запобігти прогресуванню захворювання й уникнути оперативного втручання в майбутньому.

Незалежно від етіологічного чинника патогенетичним підходом до медикаментозної корекції біліарного сладжу є зниження синтезу холестерину в гепатоциті; збільшення видалення холестерину з жовчі; відновлення скоротливої функції жовчного міхура [5, 7, 14, 15]. Усім цим вимогам відповідає урсодезоксихолева кислота (УДХК). УДХК – це гідрофільна жовчна кислота, що поповнює пул жовчних кислот до 60%, конкуруючи з токсичними жовчними кислотами, здатна гальмувати процес розвитку сладжу

через зниження насичення жовчі холестерином, гальмування всмоктування холестерину в кишках, утворення рідких кристалів з холестерином. Поряд з літотітичною дією УДХК має антихолестатичний, холеретичний, цито-/гепатопротекторний, антиапоптичний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, антифібротичний, антиоксидантний, антинеопластичний ефекти [22]. Прийом УДХК зумовлює підвищення бактерицидності жовчі й кишкового вмісту, зменшення бродильної й гнилісної диспепсії, забезпечує метаболічний ефект, сприяючи зниженню сироваткового рівня глюкози, інсуліну й індексу НОМА, регулює метаболізм ліпідів, гомеостаз жовчних кислот, а також проліферацію й диференціацію холангіоцитів [1, 14–21].

Мета дослідження: проаналізувати клініко-діагностичні критерії цефтріаксон-індукованого біліарного сладжу у дітей та ефективність його корекції шляхом застосування препарату УДХК.

Матеріали та методи: було обстежено 35 дітей віком від 7 до 17 років (середній вік - $12,4 \pm 2,9$ років), які отримували лікування цефалоспорином II-III покоління протягом 7-10 днів (середня тривалість $7,9 \pm 1,8$ днів), у вікових дозах, від 1 до 4 курсів в анамнезі, впродовж року. Їм за даними УЗД було діагностовано біліарний сладж. У дослідження включали пацієнтів, яким діагноз біліарного сладжу був уперше поставлений упродовж 1-го місяця від часу закінчення курсу антибіотикотерапії. У дітей оцінювали динаміку клінічної симптоматики, лабораторних показників (рівень білірубіну, трансаміназ, тимолова проба) та дані УЗД-дослідження до та після прийому препарату УДХК. Препарат УДХК (Урсофальк®) застосовували в дозі 10 мг/кг/добу за 2 прийоми всередину, протягом 2 місяців.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася із застосуванням програми Statistica-v.10. Для аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалось за $< 0,05$.

Результати та обговорення. Серед дітей досліджуваної групи було 16 хлопчиків і 19 дівчат. У сільській місцевості проживало 2/3 дітей, у місті - 1/3. Фактори ризику були виявлені у більшій половині дітей (62,9%). Найчастіше зустрічались обтяжена спадковість щодо жовчнокам'яної хвороби по жіночій лінії (45,7%), дієта з переважанням молочних продуктів, смажених страв (51,4%); із застосованих цефалоспоринов частіше призначався цефтріаксон (69,2%).

Серед скарг у дітей з біліарним сладжем перед лікуванням найчастіше зустрічались біль у мезогастрії (82,9%), не пов'язаний з прийомом їжі, спастичного характеру біль у правому підребер'ї

(14,3%), ниючий біль у правому підребер'ї (54,3%), нудота (54,3%), знижений апетит (60,0%), тяжкість у правому підребер'ї (54,3%), відчуття гіркоти в роті (22,9%), схильність до закрепів (17,1%).

У 60,0% дітей об'єктивно визначали обкладений білим нальотом язик, у 37,1% - жовтим. Під час пальпації у 80,0% спостерігалась болючість у правому підребер'ї, слабкопозитивні міхурові симптоми (54,3%), чутливість нижнього краю печінки під час пальпації (25,7%), болючість під час пальпації за ходом товстої кишки (7,0%).

У біохімічному аналізі крові зміни показників білірубіну не відмічено. У 4 (11,4%) пацієнтів мали місце незначно підвищені рівні трансаміназ: АЛТ – до 1,5 норми, АСТ – до 2 норм. Підвищена тимолова проба була у 6 дітей (17,1%).

Під час проведення УЗД жовчного міхура та жовчних шляхів у 17,1% випадків виявлено густу замазкоподібну жовч, у 82,9% - грубодисперсний осад, у 22,9% - ущільнення стінки жовчного міхура, у 22,9% - жовчних ходів, у 31,4% – перибіліарну інфільтрацію. Мікролітіази та холелітіази не виявляли (Рис.1,2).

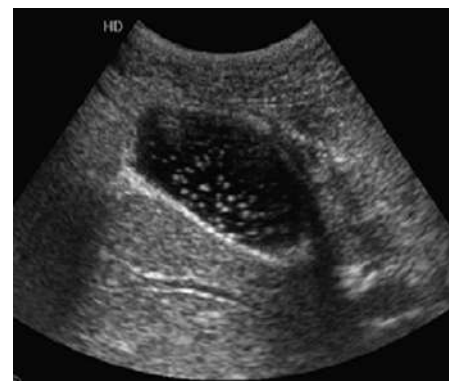


Рис. 1-2. Високоехогенний грубодисперсний осад у просвіті жовчного міхура у пацієнта Р., 12 років, на 20-й день після лікування 7-денним курсом цефтріаксону

Таблиця 1. Динаміка основних симптомів цефалоспорино-індукованого біліарного сладжу до та після лікування препаратом УДХК(%)

Симптом	До лікування	Після лікування	P
Нудота	54,3	0,0	0,05
Відчуття гіркоти в роті	22,9	0,0	0,05
Знижений апетит	60,0	8,5	0,05
Тяжкість у правому підребер'ї	54,3	0,0	0,05
Біль у мезогастрії	85,7	15,4	0,05
Спастичний біль у правому підребер'ї	14,3	0,0	0,05
Ниючий біль у правому підребер'ї	54,3	14,3	0,05
Закрепи	17,4	5,7	0,05
Обкладений білим нальотом язик	60,0	14,3	0,05
Обкладений жовтим нальотом язик	37,1	0,0	0,05
Болючість під час пальпації у правому підребер'ї	80,0	0,0	0,05
Міхурові симптоми під час пальпації	54,2	5,7	0,05
Болючість під час пальпації за ходом товстої кишки	20,0	0,0	0,05
Підвищений рівень трансаміназ	11,4	0,0	0,05
Нормальна картина УЗД	0,0	60,0	0,05
Осад у ЖМ	82,9	28,6	0,05
Замазкоподібна жовч	17,1	0,0	0,05
Ущільнення жовчних ходів	22,9	0,0	0,05
Ущільнення стінки жовчного міхура	22,9	8,6	0,05
Перибіліарна інфільтрація	31,4	0,0	0,05

В результаті проведеного курсу лікування відмічалась позитивна динаміка клінічної симптоматики, об'єктивних даних, результатів біохімічного аналізу крові та даних УЗД (Табл.1).

Після двох місяців лікування такі симптоми, як нудота, відчуття гіркоти в роті, тяжкість і спастичний характер болю у правому підребер'ї, жовтизна язика, болючість під час пальпації у правому підребер'ї і за ходом товстої кишки в обстежених дітей не визначались. Проте у частини дітей все ж зберігались знижений апетит (8,5%), біль у мезогастрії (15,4%), ниючий характер болю у правому підребер'ї (14,3%), закрепи (5,7%), обкладеність білим нальотом язика (14,3%) та позитивні міхурові симптоми під час пальпації (5,7%).

Під час проведення біохімічного аналізу крові відмічалась позитивна динаміка. В усіх дітей після лікування нормалізувалися показники трансаміназ і тимолової проби.

Під час проведення контрольного УЗД нормальна картина спостерігалась у 60,0% випадків, у решти відмічався дрібнодисперсний осад (28,6%), ущільнення стінки жовчного міхура (8,6%) або їх комбінація.

На рис. 3 представлена картина УЗД пацієнта Р., 12 років, з біліарним сладжем після 2-місячного курсу прийому УДХК.

Отже прийом цефалоспоринів викликає ряд суб'єктивних та об'єктивних симптомів ураження біліарного тракту, а саме: диспепсичні симптоми, біль у мезогастрії та в правому підребер'ї,

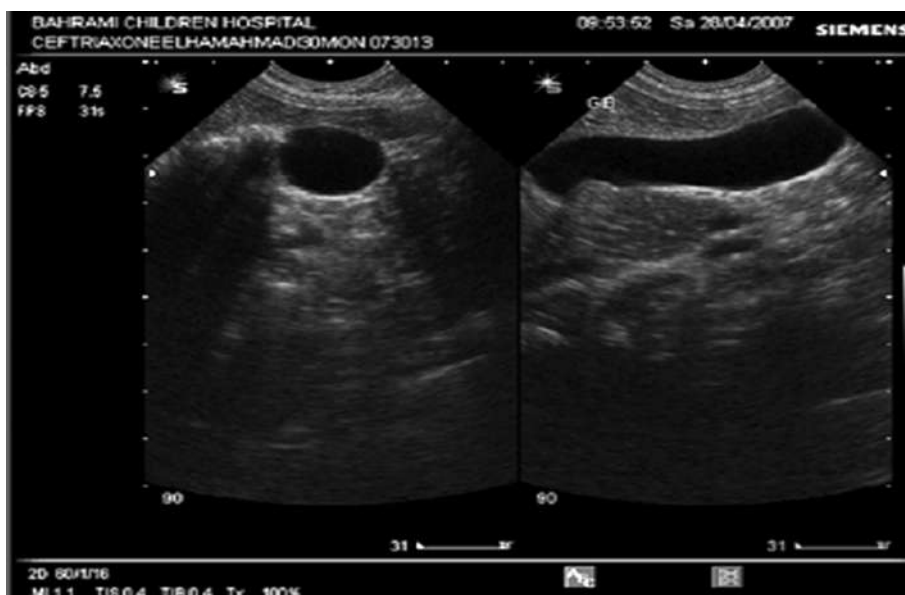


Рис.3 УЗД – картина жовчного міхура у пацієнта Р., 12 років, з цефалоспорин-індукованим біліарним сладжем через 2 міс. після лікування препаратом УДХК

болючість під час пальпації в правому підребер'ї та появу грубодисперсного осаду, ущільнення стінки жовчного міхура та жовчних ходів за даними УЗД. УДХК – ефективний препарат для лікування пацієнтів з цефалоспорин-індукованим сладжем. Призначення УДХК веде до значного регресу клінічної симптоматики й об'єктивних УЗД змін. Застосування курсу УДХК є патогенетично обґрунтованим методом не тільки в лікуванні біліарного сладжу, але також може використовуватися з метою запобігати розвитку

жовчнокам'яної хвороби. У пацієнтів, що приймали цефалоспорини за появи скарг з боку травного каналу обов'язковим є УЗД -скринінг. Діти, які мають обтяжену спадковість щодо жовчнокам'яної хвороби, фактори ризику, мають проходити УЗД -скринінг після лікування цефалоспоринами на 10-й день лікування і через 1 міс після лікування навіть за відсутності скарг.

**Список використаних
літературних джерел у редакції**

ПОДОЛАННЯ ЕПІДЕМІЇ ЙОДОДЕФІЦИТУ В УКРАЇНІ - ВИКЛИК СЬОГОДЕННЯ

Проблема йододефіциту і пов'язаної з ним тиреоїдної дисфункції є глобальною для усіх континентів. Йод – це другий елемент після заліза, який життєво необхідний для функціонування людського організму протягом усього життя. Щитоподібна залоза продукує потужні гормони, які впливають на кожну клітину, тканину й орган людського тіла. Вони контролюють метаболізм, ріст, статеве дозрівання, розумову активність, роботу імунної системи й багато інших функцій, які підтримують життєдіяльність організму.

Фахівці ВООЗ розглядають йододефіцитний синдром як найбільш поширений у всьому світі розлад здоров'я неінфекційного характеру, від якого страждає понад 2 млрд людей. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, затримка фізичного, статевого й інтелектуального розвитку є наслідками негативного впливу нестачі йоду. У літературі зустрічається чимало наукових праць про те, що нестача йоду спричиняє серед інших небажаних розладів онкологічні захворювання. Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між йододефіцитом і раком молочної залози, щитоподібної залози, шлунку, простати, яєчників. Опубліковано дані про те, що гіпотиреоз в експериментальних щурів асоціюється із зростаючою частотою спонтанних лімфобластних лейкемій. Дедалі більшого визнання знаходить гіпотеза про антиканцерогенну дію йоду. В умовах пандемії COVID-19 з'явилися дослідження, які аналізують зв'язок між порушенням функції щитоподібної залози та важкістю перебігу COVID-інфекції. Науковці виявили вищий ризик важкого перебігу COVID-19 для хворих з тиреоїдними станами. Порушення функції щитоподібної залози (як гіпотиреоз так і гіпертиреоз) спричиняють порушення вродженої імунної відповіді, що призводить до підвищеного ризику і важкості COVID-19, оскільки вроджена імунна система є першою лінією захисту від коронавірусу.

Україна вже багато років охоплена неконтрольованою епідемією йододефіциту. Загальнонаціональне дослідження

споживання населенням мікронутрієнтів, проведене у 2002 році за підтримки Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ), довело наявність дефіциту йоду на всій території України. Близько 70% українців страждають від нестачі йоду. Львівщина традиційно належить до регіонів максимального ризику йододефіцитних захворювань. Ураховуючи актуальність проблеми, нами проведено дослідження йодного статусу у здорових дітей і дітей з онкогематологічними захворюваннями.

Мета. Порівняти поширеність йододефіциту серед здорових дітей і дітей з онкогематологічними захворюваннями.

Матеріали і методи

Нами проведено скринінг йодного статусу у 36 дітей, які лікувались з приводу онкогематологічних захворювань у Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі м. Львова, та 32 здорових дітей. Для оцінки йодного статусу діти тестувались на вміст йоду в сечі, а також виконувалось УЗД щитоподібної залози. Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою програми "Statistica for Windows 8.0". Параметричні показники порівнювались за допомогою критерію Манн-Вітні, оскільки цей критерій застосовують для невеликої вибірки даних.

Результати

Проаналізовано результати дослідження концентрації йоду в сечі у 36 дітей з онкогематологічною патологією і 32 здорових дітей.

У групі хворих були діти віком від 1,5 року до 17 років. Середній вік становив 8,5 років. Серед них 20 (55,5%) дівчаток та 16 (44,4%) хлопців. Гостра лімфобластна лейкемія була діагностована у 29 дітей, гостра мієлобластна лейкемія – у 5 дітей, ювенільна мієломонітарна лейкемія – в 1 дитини, лімфома Годжкіна – в 1 дитини. Концентрація йоду в сечі була зниженою ($70 < 100 \text{ мкг/л}$) у 30 хворих (83,3%), 6 хворих (16,7%) мали нормальний рівень йоду в сечі ($100\text{--}300 \text{ мкг/л}$).

У групу здорових увійшли діти віком від 2 до 18 років, середній вік 13 років. Серед них – 22 (66,6%) дівчинки та 11 (33,3%) хлопців. У 16 (48,5%) дітей було виявлено нормальний рівень йоду в сечі, у 15 (45,5%) концентрація йоду в сечі була зниженою, причому у однієї дівчини (3%) він був значно зниженим ($< 70 \text{ мкг/л}$). У групі здорових було 2 (6%) дітей із підвищеним рівнем йоду в сечі ($> 300 \text{ мкг/л}$).

Наше дослідження показало, що концентрація йоду в сечі дітей з онкогематологічною патологією була достовірно нижчою, ніж у здорових дітей ($p=0,008$). Нами виявлено статистично достовірну більшу частоту йододефіцитного стану у хворих дітей порівняно зі здоровими ($p=0,0015$).

Важливим методом діагностики уражень щитоподібної залози є ультразвукове дослідження. Найчастішою патологією (69,2%), виявленою під час сонографічних обстежень щитоподібної залози у групі дітей зі злоякісними захворюваннями крові, були колоїдні вклучення в одній або обох долях залози. Вони виявлялись навіть у дітей з нормальними розмірами щитоподібної залози. Збільшений об'єм залози знайдено у 53,8% хворих. Третьою ультразвуковою ознакою, підтвердженою у 46,2% дітей, була змінена ехоструктура залози з появою гіпоехогенних зон і формуванням вузлів.

Висновки

1. Дефіцит йоду серед дитячого населення є актуальною проблемою в Україні, яка загострюється на фоні такої виклику сьогодення, як COVID-19.

2. Йододефіцитний стан може бути одним із факторів розвитку онкогематологічної патології у дітей, що потребує подальшого вивчення.

3. Важливим кроком до подолання епідемії йододефіциту буде створення та реалізація регіональної програми забезпечення йодом населення і, насамперед, такої вразливої верстви, як діти.

Список літературних джерел у редакції

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В АЛЕРГОЛОГІЇ

Беш Л.В., Мацюра О.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ : ЩО НОВОГО СЬОГОДНІ?

Основним настановчим документом стосовно лікування алергічного риніту є ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) - сучасний міжнародний посібник з діагностики та лікування АР, який оцінює також вплив на перебіг астми у пацієнтів (2020). Згідно цих рекомендацій основні принципи лікування включають:

- навчання пацієнтів і їхніх родичів;
- елімінаційні заходи;
- дієтотерапію;
- медикаментозну терапію;
- алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ).

Медикаментозна терапія передбачає призначення:

- базисних протизапальних препаратів (топічні кортикостероїди);
- антагоністів H1-гістамінових рецепторів (неседативні антигістамінні препарати).

Згідно існуючих даних, симптоми алергічного риніту нерідко погано контролюються лише за допомогою одного лікарського засобу. Саме тому майже половина пацієнтів повідомляє про використання більше двох окремих засобів у процесі лікування [1]. А ми розуміємо, що прихильність хворого до лікування значно зростає, якщо для контролю хвороби застосовуємо один лікарський препарат. У цьому контексті на особливу увагу заслуговують комбіновані препарати. Більше 75% алергологів і лікарів первинної медичної допомоги які призначили комбіновану терапію

вказують на недостатнє полегшення симптомів іншими препаратами [2].

Цьогоріч для лікування алергічного риніту практична медицина отримала новий комбінований препарат топічної дії РІАЛТРІС, який містить інтраназальний антигістамінний препарат (олопатадину гідрохлорид) та інтраназальний кортикостероїд (мометазону фуруат).

Олопатадину гідрохлорид

- Антагоніст гістамінових рецепторів H1.
- Олопатадин схвалений FDA для застосування у разі алергічного риніту у пацієнтів від 12 років (2 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на день) і в дітей у віці 6-11 років (1 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на день) .

Мометазону фуруат

- Кортикостероїд з високим ступенем афінності до глюкокортикоїдного рецептора.
- Схвалено FDA (назальний спрей) для пацієнтів від 12 років (2 впорскування в кожну ніздрю 1 раз в день), а у дітей віком 2-11 років (1 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на день).

Дві діючі речовини з різним механізмом дії більш ефективні у разі використання в комбінації. Інтраназальні антигістамінні препарати забезпечують швидке полегшення симптомів, але не перешкоджають розвитку пізньої фази алергічної реакції. Інтраназальні кортикостероїди демонструють сильні протизапальні властивості, діючи на реакції

ранньої і пізньої відповіді, але з повільнішим початком дії, ніж інтраназальні антигістамінні препарати.

Препарат забезпечує швидке і тривале полегшення не лише назальних, але й очних симптомів, що часто асоціюються з сезонним алергічним ринітом.

Представляємо наш клінічний досвід застосування препарату.

Хлопчик Н., 14 років, звернувся до алерголога в кінці травня з симптомами сезонної алергії: чхання, ринорея, свербіння очей. Симптоми з'явилися на початку квітня і наростали. Три попередні роки аналогічні симптоми утримувалися з квітня по червень.

До консультації алерголога сімейний лікар на початку травня призначив елімінаційні заходи і медикаментозне лікування: перорально Дезлоратадин (5 мг 1 раз на добу) та інтраназально Мометазону фуруат (1 впорскування 2 рази на добу).

Після двотижневого застосування призначеного лікування мати відмітила відсутність контролю симптомів через труднощі в дотриманні лікарських рекомендацій. Підліток забував, а іноді не бажав використовувати два препарати.

Наша корекція медикаментозного лікування – призначення Ріалтрис 1 впорскування 2 рази на добу. Комбінований назальний спрей з фіксованою одноразовою дозою дозволив поліпшити прихильність до лікування в порівнянні з лікуванням окремо двома препаратами і нам вдалося швидко досягти контролю симптомів сезонної алергії.

Список літератури у редакції

Сімейство вітаміну D₃

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ



D₃
ДЖЕРЕЛО ВІТАМІНУ



**ДЛЯ ПІДТРИМКИ ІМУНІТЕТУ
ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**



**Рекомендоване дозування:
1000–4000 МО на добу**

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 від 18.05.2016 до 18.05.2021. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом.
Олідетрим 1000: Науково-експертна оцінка № 97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: Зап. за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки № 8/1731 від 19.05.2017 р. Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією про препарати ви можете звернутися до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів ви можете ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. : (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, e-mail: info.ukraine@polpharma.com

polpharma

СКРИНЯ ПОРАД ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

Лєся Бєш, Оксана Машєра



АЛЕРГІЯ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

5 ПРАКТИЧНИХ КРОКІВ ДО
ПЕРЕМОГИ НАД ХВОРОБОЮ



Монографія

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ІНДУКЦІЯ ОРАЛЬНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ХАРЧОВА АНАФІЛАКСІЯ: ЯК РОЗПІЗНАТИ І ЛІКУВАТИ

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ГІПОАЛЕРГЕННИЙ ПОБУТ

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ЗБІР АНАМНЕЗУ ТА ВЕДЕННЯ ХАРЧОВОГО ЩОДЕННИКА

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ПЕЛЮШКОВИЙ ДЕРМАТИТ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

КЛІЩІ ДОМАШНЬОГО ПОРОХУ:

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

СКРИНЯ ПОРАД
ДЛЯ ПАЦІЄНТА І ЛІКАРЯ

ЕЛІМІНАЦІЙНО- ПРОВОКАЦІЙНИЙ ТЕСТ

ПАМ'ЯТКА



Львів
2020

ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА з ризиком анафілаксії



АДАУ
можливість постійного
оновлення знань в галузі
дитячої алергології для
кожного лікаря

НОВИНИ

НАУКА

АНОНСИ

ПРАКТИКА

[HTTP://ADAU.ALLERGO-UA.INFO](http://adau.allergo-ua.info)



РІАЛТРИС



ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

*Попередження симптомів АР та показники
якості життя порівняно з плацебо
($p < 0,05$)^{1,4}



*Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРИС. Склад: діючі речовини: олопатадину гідрохлорид (мометазону фурурат); 1 дозу містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фурурату монотрату еквівалентно мометазону фурурату 25 мкг; Лікарська форма: Спрей назальний, дозований, суспензія. Клінічні характеристики: Показання: Сезонний алергічний риніт. Протипоказання: Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фурурату або до інших компонентів препарату. Наявність неінфекційної локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Тереза гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран, пухлики, онкологічні захворювання, виразки кишкової периферії, хронічне втручання на носі або травму носа, не пов'язані з використанням препарату РІАЛТРИС до певного пошкодження. Застосування у період вагітності або планування вагітності. Небезпека, чи погіршення олопатадину гідрохлориду та мометазону фурурат у грудні жовтисю людини. Загальні міркування щодо застосування: лікувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Застосування у період годування груддю. Небезпека, чи погіршення олопатадину гідрохлориду та мометазону фурурат у грудні жовтисю людини. Загальні міркування щодо застосування: лікувати лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. Спосіб застосування та дози: Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі (діти віком від 12 років): рекомендована доза становить 2 застосування в кожен ніч до 2 разів на добу. Діти: Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. Побічні реакції: Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату РІАЛТРИС у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижнів. З боку нервової системи: диспестія – часті, запаморочення, головні болі, сонливість, тривожність, безсоння – нечасті. Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції слизової оболонки – нечасті. З боку органів дихання: прудкий кашель та середостіння, кашель, свист у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистове дихання – нечасті. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасті. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасті. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Блок II, село Кішантура, Б'ярд-Нагаланд Род, Істел Б'ярд, Р-Н Сілак, ХП, 773 205, Індія. Реєстраційне посвідчення: UA1625010101; Наказ МОЗ №7199 від 04.08.2020; Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025; Інформація про ліцензії: з серпня 2020 року, інформація про ліцензії: засіб надійшов для розгляду в спеціалізовані відомства, (виробництво для медичного застосування та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, інтернет-сайти, символізм з медичної тематики). Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. 3. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРИС. Реєстраційне посвідчення: UA1625010101; Наказ МОЗ №7199 від 04.08.2020; Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Cross CN et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:630-638. 3. Harnpai PC et al. Allergy Asthma Proc 2019; 40(4):261-272. 4. Sagall N et al. Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.

glenmark
A new way for a new world



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

- | | |
|------------------------------------|---|
| Діти 2–6 років: | 5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу |
| Дорослі та діти
старше 6 років: | 20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу |



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

