

# Алергічні хвороби та автоімунні стани у дітей — сучасні підходи до діагностики та лікування

21 лютого 2020 р. відбулася традиційна весняна Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей у світлі безперервного професійного розвитку». У стінах Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика науково-педагогічними працівниками кафедри педіатрії № 1 представлено сучасні наукові підходи щодо ведення хворих з цією патологією та проведено тренінгові секції з практичних питань пульмонології та алергології, які дали змогу присутнім на заході 347 спеціалістам — педіатрам, дитячим алергологам, ревматологам, пульмонологам, імунологам, гастроентерологам, неонатологам і сімейним лікарям — зробити наступний крок на шляху безперервного підвищення професійної кваліфікації. Конференція спрямована на потреби практичних лікарів з урахуванням останніх досягнень науки і міжнародних рекомендацій.

## Відкриття конференції

З вітальним словом від ректорату НМАПО імені П.Л. Шупика до присутніх звернулася проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи, доктор медичних наук, професор **Раїса Моїсеєнко**. «Єдине, що утримує нас на плаву, це наші знання та наше ставлення до роботи. За будь-яких реформ цінують ту людину, яка вміє працювати і досконально володіє своєю професією», — відзначила вона, побажавши присутнім наснаги в подальшому професійному розвитку.

Слова подяки на адресу організаторів заходу та привітання його учасникам від керівництва і багатотисячного колективу Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» пролунали з вуст заступника головного лікаря цього закладу з медичної роботи, кандидата медичних наук **Тетяни Іванової**.



Про можливості та перспективи безперервного професійного розвитку дитячих лікарів на базі кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика у 2020 р. розповіли завідувач кафедри педіатрії № 1, доктор медичних наук, професор **Олена Охотнікова** та завуч кафедри, кандидат медичних наук, доцент **Олена Усова**. На переконання О. Охотнікової, сучасний підхід до професійного вдосконалення лікарів, визначений Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 22.02.2019 р. № 446

«Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів», надає широкі можливості постійного розвитку лікарської компетенції, передбачаючи участь у таких заходах, як:

- науково-практичні конференції, конгреси, симпозиуми;
- дистанційні онлайн-курси;
- навчання на симуляційних тренінгах, тематичне навчання або семінари;
- цикли тематичного удосконалення на факультетах і в закладах післядипломної освіти тривалістю 1–2 тиж;
- навчання або стажування в університеті чи закладі охорони здоров'я — в Україні або за кордоном;
- публікація статті чи огляду в журналі з імпаکت-фактором.

Наказ також визначає основні критерії безперервного професійного розвитку, регулює порядок проведення атестації лікарів та порядок нарахування балів, вносить деякі зміни в номенклатуру лікарських спеціальностей, зокрема передбачає розділення спеціальності «Дитячий кардіоревматолог» на дві окремі — «Дитячий кардіолог» та «Дитячий ревматолог».

Зосередившись на питаннях безперервного професійного розвитку дитячих лікарів, О. Усова надала інформацію щодо тематики та строків проведення циклів тематичного удосконалення (ТУ), спеціалізації та стажування, запланованих кафедрою на 2020 р. Так, передбачено проведення ТУ за тематикою:

- «Сучасні проблеми та досягнення клінічної педіатрії» (2 тиж):
  - педіатрія XXI сторіччя — міждисциплінарний підхід;
  - проблеми та досягнення в питаннях дієтичного харчування дітей;
  - імунопатологічні стани у дітей на сучасному етапі;
  - орфанні захворювання — актуальна тема сучасної педіатрії (вибрані питання);
  - хронічні захворювання кишечника;
  - імунопрофілактика інфекційних хвороб на сучасному етапі;
  - ключові досягнення сучасної медикаментозної терапії у дітей).
- «Суміжні стани: алергічні та автоімунні захворювання у дітей» (за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання) (2 тиж).
- «Сучасна діагностика алергічних захворювань у дітей (з елементами молекулярної діагностики)» (2 тиж).
- «Питання алергології в педіатрії» (очно-заочний цикл з елементами дистанційного навчання) (2 тиж).
- «Анемії в практиці дитячого лікаря» (1 тиж).

Підготовлені до затвердження нові цикли ТУ:

- «Дослідження вентиляційної функції легень у дітей (спірометрія)» (1 тиж).
- «Імунотерапія алергічних захворювань у дітей» (2 тиж).
- «Питання алергології в підготовці дитячого лікаря» (для викладачів та керівників баз інтернатури) (2 тиж).

Доповідач відзначила, що кафедрою також приймаються заявки для проведення позапланових госпрозрахункових циклів на вибір (за наявності групи з не менше ніж 6 осіб), в тому числі і за дистанційною очно-заочною формою навчання.

## Харчова алергія (ХА) у практиці дитячого лікаря

Надзвичайно актуальну для кожного педіатра тему ХА до білків коров'ячого молока (БКМ) та курячого яйця висвітлила в доповіді, представлений від групи авторів, доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Наталія Яковлева**. Вона підкреслила, що хоча більшість дітей до трирічного віку досягають високого рівня толерантності до БКМ, його непереносимість може зберігатись у 15–29%, а у 9–15% дітей — може тривати до 10–15 років. З дорослішанням дитина також втрачає клінічні ознаки алергії до білків сої, курячого яйця, пшениці, але зберігається гіперчутливість до риби, морепродуктів, арахісу, лісових горіхів.

БКМ є одним з основних харчових алергенів раннього дитячого віку: частота алергії на нього на першому році життя становить від 1,8 до 7,5%. Комплекс БКМ включає близько 40 протеїнів — 20% сиро-

ваткових (Bos d4  $\alpha$ -лактальбумін, Bos d5  $\beta$ -лактоглобулін, Bos d6 бичачий сироватковий альбумін, Bos d7 імуноглобулін, Bos dLF лактоферин) і 80% казеїнових. Діти зі стійкою алергією до молока мають значно вищий рівень специфічних антитіл IgE до лінійних епітопів  $\alpha$ -s1- та  $\beta$ -казеїнів, ніж діти з набутою толерантністю до молочних білків. Водночас виявлення гіперчутливості до казеїну може свідчити про високий ризик клінічної реакції на молочні продукти в буд-яких формах, в тому числі й термічно оброблених.

Детально охарактеризувавши алергенні властивості основних компонентів БКМ, промовець зупинилася на проблемі прихованих алергенів та порівняла алергенний склад молока ссавців. Високий ступінь гомологічності БКМ з молоком кози та вівці пояснює їх значну перехресну реактивність. «Якщо алергія на молоко корів з'являється в перші місяці життя і в більшості випадків зникає у віці до 3 років, то алергія на молоко кіз і овець з'являється пізніше і є стійкою», — наголосила Н. Яковлева. За її словами, однією з переваг молока коней є нижчий вміст казеїну, що покращує його перетравлення і засвоєння. Найнижчу перехресну реактивність із коров'ячим молоком має верблюже молоко, також воно містить 4,8% лактози, яка добре засвоюється особами з наявною непереносимістю лактози.

Розповідаючи про алергени яєць, доповідач відзначила вищу алергенну активність білка яєць порівняно із жовтком. Протеїни цього продукту не є видоспецифічними, тому заміна курячого яйця на перепелине або качине з метою зменшення алергічних провів недоцільна. Більшість (до 70%) дітей «переростають» алергію на яйця ще до досягнення 16-річного віку. З персистенцією алергії асоційований високий рівень специфічних IgE до овомукоїду Gal d1 — цей білок становить 10% протеїнів білка яєць, він стійкий до нагрівання, впливу кислот і кишкових протеаз, а сенсibiliзація до нього можлива не лише при вживанні в їжу, але і при контакті зі шкірою, вдиханні, потрапленні з грудним молоком. Сенсibiliзація до альбуміну Gal d5 (ліветину) лежить в основі перехресної реактивності з алергенами пір'я та лупи домашніх птахів (синдром «птах — яйце»), що викликає респіраторні та гастроінтестинальні прояви.

Промовець привернула увагу аудиторії до положень Наказу МОЗ України від 11.10.2019 р. № 2070 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень», якими рекомендовано введення вакцин проти КПК, вітряної віспи, проти-грипозної вакцини звичайним способом без застосування запобіжних заходів щодо виникнення алергії на яєчний білок. Перед вакцинацією проти жовтої лихоманки проводять шкірну пробу з вакциною, а в разі отримання позитивного результату рекомендується вводити вакцину «в низьких дозах під спостереженням».

Основні методи діагностики ХА до БКМ та курячого яйця включають застосування прик-тестів, апікаційних шкірних проб, визначення рівня специфічних IgE, ведення харчового щоденника та призначення елімінаційних дієт, пероральні провокаційні проби, ендоскопічне та гістологічне дослідження. Науковець навила клінічні спостереження успішної діагностики та лікування цієї патології у дітей раннього віку, а на завершення доповіді, посилаючись на власний досвід та рекомендації закордонних гайдлайнів, зауважила, що:

- позитивний результат тестів, якщо він не підтверджений клінічними даними, не дозволяє встановити точний діагноз ХА;
- за наявності поєднаної історії хвороби специфічний IgE може підтвердити діагноз ХА, не потребуючи додаткових досліджень;
- значення специфічного IgE  $<0,1$  kUА/І не виключає можливості IgE-опосередкованої алергічної реакції. Підтвердити негативний тест у разі сильної клінічної підозри можна тільки з негативними шкірними тестами та негативними провокаційними тестами.

Велика увага делегатів конференції була прикута до представленої О. Охотніковою проблемної лекції «Гастроінтестинальна форма ХА на етапах первинної педіатричної ланки і спеціалізованої допомоги». Ця форма становить більше половини (50–60%) випадків ХА, найчастіше трапляється у дітей раннього віку (до 1 року — у 68,4%), є проявом алергії до БКМ у 32–60% малюків та може виникати вже в перші дні життя дитини. Саме гастроінтестинальна алергія (ГІА), а не atopічний дерматит (АД), як вважалося раніше, є першим кроком алергічного «маршу», водночас її виникнення значно зменшує вік дебюту АД.

Ключовою ланкою патогенезу ГІА є поєднання різних типів імунологічних реакцій — IgE-опосередкованих, імунокомплексних, клітинно-опосередкованих. Алергічне ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) може бути ізольованим — найбільш складним для діагностики, але найчастіше асоційованим зі шкірним синдромом, рідше — з ураженням дихальних шляхів, в деяких випадках — з анафілактичними реакціями. Так, клінічними проявами ХА до БКМ можуть бути: гастроінтестинальні (еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастроентерит), шкірні (АД, набряк Квінке, сверблячі короподібні висипки, кропив'янка), респіраторні (гострий ринокон'юнктивіт, бронхоспазм, бронхіальна астма (БА), синдром Хейнера), генералізовані (анафілактичний шок, генералізована кропив'янка).

ХА, в тому числі ГІА, є найчастішою причиною анафілаксії — генералізованої кропив'янки, ангіонабряку гортані, анафілактичного шоку та спричинених цими станами летальних наслідків.

Серед загальних шлунково-кишкових проявів ГІА — блювання (через декілька хвилин або навіть через 4–6 год після прийому харчового продукту), колики (відразу або через декілька хвилин після прийому їжі), анорексія (відмова від харчового продукту або від їжі взагалі), закреп, діарея (найчастіший симптом).

У дитини може розвинути комплекс симптомів ентероколіту з болями у животі, метеоризмом, зниженням апетиту, головним болем, запамороченнями, наявністю слизу та еозинофілії у випорожненнях. Для дітей віком до 3 років найбільш характерними проявами ГІА є рясні зригування і блювання, колики, діарея або запор. У віці 3–6 років частіше виникають печія, нудота, блювання, діарея, тоді як інтенсивність болю в животі менш виражена, а у старших дітей всі ці симптоми виявляють у стертих формі.

До можливих найближчих наслідків ГІА О. Охотнікова віднесла:

- транзиторну дисахаридазну недостатність (особливо при алергії до БКМ);
  - вторинну лактазну і панкреатичну недостатність і вторинний дисбіоз кишечника — у більшості дітей;
  - хронічний гастрит, гастродуоденіт, езофагіт, дискінезію жовчовивідних шляхів — у дітей віком старше 3 років;
  - синдроми подразненого кишечника та мальабсорбції.
- Діагностика ГІА повинна включати:
- алергоанамнез — сімейний (обтяжена спадковість) та індивідуальний (скарги на непереносимість певного харчового продукту, дані харчового щоденника);
  - клінічні прояви — абдомінальні, шкірні, респіраторні та інші синдроми, відставання у фізичному розвитку;
  - ефективність емпіричної елімінаційної дієти (дієтодіагностика);
  - дані ендоскопічних досліджень (фіб्रोєзофагогастродуоденоскопія, ректороманоскопія, фіброколоноскопія) та гістологічних досліджень (виявлення специфічних гістологічних змін слизової стравоводу, шлунка, дванадцятипалої кишки у вигляді ангіонабряку, судинного стазу, еозинофільної інфільтрації еозинофілами, лімфоцитами та плазматичними клітинами);
  - сучасну алергодіагностику — шкірні прик-тести з харчовими алергенами при IgE-залежних реакціях, виявлення еозинофілії в аналізах крові та калу поряд із підвищенням вмісту загальних та специфічних IgE, результати провокаційних та навантажувальних тестів (проводяться в умовах спеціалізованих відділень з можливостями проведення реанімаційних заходів).

Терапія ГІА включає специфічне лікування з елімінацією харчових алергенів (дієтотерапія) та алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ)



харчовими алергенами (яка наразі активно розробляється), а також — неспецифічне лікування (фармакотерапію) із застосуванням  $H_1$ -антигістамінних препаратів I покоління (курсом не більше 14 днів для уникнення розвитку тахіфілаксії) та II покоління, антисеротонінових препаратів, превентивних засобів (антилейкотрієнової та мембраностабілізуючі препарати, пероральні кромони), імунологічної терапії (моноклональні антитіла до IgE та IL-5), інших препаратів (панкреатичні ферменти, ентеросорбенти, гепатопротектори, про- і пребіотики, седативні, антирефлюксні засоби тощо).

Доповідач окремо зупинилася на варіантах прогнозу ХА та ГІА у дітей:

- ХА з віком втрачає свою інтенсивність, хоча IgE-опосередкована алергія може зберігатися довго;
- у більшості дітей з алергією на БКМ, яйця, цитрусові, сою та пшеничний білок (глютен) ХА поступово зникає;
- алергія до риби, морепродуктів, лісових горіхів, арахісу і харчових барвників залишається на все життя;
- ХА з дебютом у віці після 10 років — пожиттєва;
- харчова гіперчутливість, пов'язана з дефіцитом деяких ферментів (лактазна недостатність, непереносимість галактози, фенілаланіну, целіакія), з віком не зникає і потребує відповідної суворої елімінаційної дієти;
- якщо ХА не зникає у найближчі роки, зростає ризик виникнення алергічного риніту (АР) та БА;
- тривала ГІА відіграє певну роль у розвитку: хронічного сигмоїдиту, синдрому подразненого кишечника, хронічного атрофічного гастриту типу А, виразкового коліту, хвороби Крона, а при білокіндукованій ентеропатії — підвищує ризик малігнізації.

Можливості сучасної діагностики і терапії ГІА яскраво продемонстрував клінічний випадок ізольованої ГІА у за типом білокіндукованої ентеропатії на БКМ із вторинною мальабсорбцією та дисбіозом кишечника, затримкою фізичного розвитку у хлопчика віком 1 рік 2 міс, представлений одним зі співавторів доповіді аспірантом кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика **Юлією Черниш**. Проводилася широка диференційна діагностика між запальними ураженнями ШКТ, непереносимістю глютену, муковісцидозом, алергією на БКМ. Елімінаційна дієта з повним виключенням з раціону дитини молочних продуктів дозволила повністю усунути інтестинальний синдром та поліпшити загальний стан дитини. Була рекомендована повторна провокаційна проба введення молочних продуктів через 4–8 тиж після елімінації в домашніх умовах із заповненням харчового щоденника, а за наявності реакції — повторна спроба введення кисломолочних продуктів через 6–12 міс.

### Медикаментозна алергія: у фокусі бета-лактаміні антибіотики

Актуальну тему запобігання та діагностики алергічних реакцій на застосування бета-лактаміних антибіотиків у дитячій практиці висвітлила у своїй доповіді доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Олена Шарікадзе**. Вона не обійшла увагою проблему гіпердіагностики медикаментозної алергії на ці препарати, що знижує ефективність та безпеку антибіотикотерапії, сприяє посиленню антибіотикорезистентності за рахунок застосування антибіотиків широкого спектра (фторхінолонів, кліндаміцину, ванкомицину), значно підвищує вартість лікування.

Доповідач нагадала, що діагностику та лікування медикаментозної алергії, спричиненої бета-лактамінами антибіотиками, слід проводити відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію» (наказ МОЗ України від 30.12.2015 р. № 916). Згідно з цим документом, у подібних випадках обов'язкові дії лікаря первинної ланки повинні включати:

- анкетування пацієнта із заповненням спеціального опитувального, засвідченого власноруч самим пацієнтом або його опікунами;
- за наявності симптомів гострої алергічної реакції — заповнення карти реєстрації медикаментозної алергічної реакції;
- клініко-лабораторне обстеження пацієнта.

Аналізуючи історію хвороби, педіатру слід звертати особливу увагу на епізоди виникнення кропив'янки, еритеми, бронхоспазм-

му, анафілаксії упродовж періоду до 1 год після останнього прийому бета-лактаміного антибіотика. Промовець наголосила, що в разі розвитку тяжкої клінічної реакції, яку можна трактувати як анафілаксію, не слід забувати про передбачене цим протоколом визначення ферменту гладких клітин — сироваткової триптази! Забір крові для аналізу необхідно проводити якомога швидше після розвитку анафілаксії — від 15 хв до 3 год.

До дитячого лікаря-алерголога слід направляти пацієнтів:

- з наявною в анамнезі алергією на пеніцилін або інші антибіотикотерапії;
- із множинною медикаментозною алергією/непереносимістю;
- з наявними в анамнезі тяжкими формами алергічних хвороб або загострень алергії;
- з алергічними реакціями на місцеві анестетики;
- з наявними в анамнезі реакціями на препарати, що містять йод, вітаміни та ін.

Як пояснила О. Шарікадзе, клінічний підхід до діагностики реакцій гіперчутливості до бета-лактамінів залишається складним завданням для алерголога, оскільки чинні тести не мають достатньої чутливості. Тестування *in vitro*, зокрема кількісне визначення специфічних IgE до трьох головних алергенних детермінант антибіотиків групи пеніцилінів (Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicilloyl), можна розглядати лише для пацієнтів із доведеною анафілаксією, а його проведення інформативне лише в період від 2–3 тиж до 3 міс після загострення. Перспективним, але технічно складним для виконання, є тест активації базофілів, для якого використовують методику проточної цитофлюориметрії з визначенням маркерів активації гранулоцитів CD63 або CD203c на поверхні базофілів.

Шкірні тести — шкірний прик-тест і внутрішньошкірний тест — використовують для діагностики алергічної реакції з IgE-опосередкованим механізмом. Згідно з даними сучасних досліджень, їх не рекомендується виконувати перед початком проведення антибіотикотерапії у пацієнтів, які не мають в анамнезі реакцій гіперчутливості до антибіотиків, оскільки продемонстровано високу частоту хибнопозитивних результатів подібних тестів.

Золотим стандартом для діагностики реакцій гіперчутливості до бета-лактамінів, як підкреслила О. Шарікадзе, є провокаційний тест, особливо інформативний у дітей з анамнестичними даними легких шкірних реакцій на ці препарати. Завершуючи доповідь, промовець запросила присутніх удосконалити знання з медикаментозної алергії, відвідавши в березні нинішнього року цикл ТУ «Сучасна діагностика алергічних захворювань у дітей (з елементами молекулярної діагностики)».

### Контактний алергічний дерматит (КАД) у дітей — діагностика та лікування

Нагальним питанням ведення дітей з КАД було присвячено спільну доповідь **Н. Яковлевої** та лікаря-ординатора НДСЛ «Охматдит» **Галини Шклярської**. Зазначено, що в основі етіопатогенезу цього ураження шкіри — реакція гіперчутливості сповільненого типу (IV тип за класифікацією Джелла і Кумбса), тому, на відміну від простого контактного (запального, іритантного) дерматиту, КАД виникає після повторного контакту з алергеном у сенсibilізованих осіб, у яких наявні специфічні до цієї речовини Т-лімфоцити. Доповідач зауважила, що КАД здатні викликати лише низькомолекулярні речовини органічної та неорганічної природи із властивостями гаптенів, що зв'язуються з білками шкіри і набувають властивостей «повного» антигену, зокрема це:

- метали — нікель, кобальт, хром, золото, алюміній, цинк;
- місцеві лікарські засоби — антибіотики, анестетики, формальдегід, тіомерсал, кортикостероїди (КС), ланолін;
- гумові вироби — латекс, тйурам, карбамати, меркаптани, меркаптобензотіазол;
- косметичні та парфумерні засоби — перуанський бальзам, парабени, ароматизатори, ланолін, етилендіамін, фарби для волосся;
- синтетичний клей (епоксидна смола);
- детергенти, мила;
- рослини — хризантема, примула, отруйний плющ.

У дітей найчастіше виникають алергічні реакції на нікель, ди-хромат калію, неоміцин, кобальт, ланолін, тйурам. Ураження шкіри

в гострій стадії хвороби відзначається на ділянці контакту з алергеном і проявляється гіперемією, ангіонабряком, висипкою у вигляді везикул, ерозій, мокнуття. У подальшому везикули перетворюються на папули, з'являються шкірки та лущення, зменшуються набряк та гіперемія, але залишаються скарги на свербіж, іноді — печіння та біль. У хронічній стадії переважають лущення та ліхеніфікація шкіри.

За словами Н. Яковлевої, системний КАД проявляється загостренням процесу на раніше не уражених ділянках шкіри і може виникати при системній — оральній, черезшкірній, внутрішньовенній, інгаляційній реекспозиції алергену. Характерна поява дерматиту в ділянці ліктьових та підколінних згинів, гомілок та гомакулопупульозних вузлів, везикулярної висипки на кистях, неспецифічних макулопапульозних елементів, васкулітів, «синдрому бабуїна». Висип можуть супроводжувати симптоми загальної інтоксикації — головний біль, слабкість, артралгія, лихоманка, озноб, нудота, блювання, діарея.

Діагностика КАД включає:

- аналіз анамнезу — сімейного алергологічного, даних щодо використання косметичних, медикаментозних засобів, професійних чинників та хобі (контакт із фарбами під час малювання, з матеріалами для ліпки, знаряддям для занять спортом);
- фізикальне обстеження та виключення інших захворювань шкіри та системних хвороб;
- золотий стандарт діагностики — шкірні аплікаційні тести (патч-тести) зі стандартним набором алергенів або з індивідуальними алергенами — необхідно проводити у всіх пацієнтів із підозрою на контактну алергію незалежно від віку чи анатомічної локалізації процесу.

Доповідач привернула увагу аудиторії до особливостей патч-тест-діагностики у дітей залежно від віку: у дітей від 0 до 12 років аплікацію проводять протягом 24 год, а зчитування результатів — через 48 і 95 год; віком старше 12 років — протягом 48 год з оцінкою через 48 і 96 год. Протипоказаннями до застосування патч-тестів є тяжка та генералізована форма захворювання, наявність в анамнезі тяжкої алергічної (місцевої або системної) реакції на окремі гаптени, прийом системних КС та інших препаратів, здатних вплинути на стан імунної системи (їх необхідно відмінити за 2 тиж до проведення тесту). Не слід проводити аплікацію на ділянки шкіри з активним дерматитом або на ті, де проводилося лікування топічними КС або інгібіторами кальциневрину. У разі, коли підозрювана речовина не входить до стандартного набору тестування, його проводять з індивідуальними алергенами.

Визначивши причини хибнопозитивних та хибнонегативних результатів патч-тестів, особливості диференційної діагностики захворювання, промовець детально зупинилася на терапії КАД, основаній на елімінації підозрюваної речовини та запобіганні контакту з нею, захисті шкіри від дії подразнювальних факторів, зменшенні вираженості клінічних проявів хвороби та запобіганні розвитку інфекційних ускладнень. Основними препаратами для місцевої терапії залишаються топічні КС, які в разі приєднання інфекції можуть застосовуватися в комбінації з антибактеріальними засобами (фузидиновою кислотою, гентаміцином, неоміцином та ін.) та протигрибковими препаратами. Слід враховувати можливість формування сенсibiliзації до окремих компонентів цих препаратів (КС, антибіотиків тощо). Доведено ефективність топічних інгібіторів кальциневрину, особливо за наявності гіперчутливості до топічних КС.

Застосування системних  $H_1$ -антигістамінних препаратів показано лише для зменшення вираженості свербіння, системних КС — при неефективності зовнішньої терапії у разі поширеного (при ураженні більше 20% шкірного покриву) та системного КАД. Тривалий, торпідний до лікування перебіг хвороби, пов'язаний із неможливістю елімінації алергену, потребує призначення імуносупресорів (метотрексату, циклоспорину, азатіоприну), а також фототерапії (UV-B або PUVA-терапія).

Прогноз КАД за умови уникнення контакту із провокуючими факторами є сприятливим. Як відзначила Н. Яковлева, актуальність проблеми ранньої діагностики цього захворювання у дітей (в тому числі за допомогою патч-тестів) полягає у можливості вплинути на вибір майбутньої професії, не пов'язаної з контактом із потенційними алергенами, уникнути в подальшому тяжких ре-

акцій, зокрема на метали, які входять до складу імплантів, штучних суглобів, стентів тощо.

## Алергічний та неалергічний риніт у дітей

Сателітний симпозиум «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб: що повинен знати дитячий лікар?» відкрила доповідь О. Охотнікової «Алергічні та неалергічні риніти в практиці педіатра і дитячих лікарів різного фаху». Доповідач поінформувала, що згідно з новою міжнародною класифікацією ринітів, наведеною в ICAR:AR 2018 (International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis — Міжнародний консенсус щодо алергії та ринології: АР — прим. ред.), АР підрозділяють на сезонний (інтермітуючий, персистуючий), цілорічний (інтермітуючий, персистуючий), професійний, а до неалергічних ринітів відносять:

- ідіопатичний;
- неалергічний з еозинофілією (non-allergic rhinitis with eosinophilia — NARES);
- медикаментозний (на блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, ацетилсаліцилову кислоту, інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оральні контрацептиви);
- вегетативний (реакція на речовини з антихолінергічною дією);
- атрофічний;
- неопластичний;
- харчовий (на алкоголь, спеції та ін.);
- викликаний дією іритантів;
- викликаний дією емоційних факторів;
- викликаний змінами погоди;
- пов'язаний з анатомічними дефектами.

Риніт може також виникати на тлі системних неалергічних захворювань, таких як первинна мукоциліарна недостатність, муковісцидоз (риніт часто поєднується з поліпозом носу), синдром Юнга, первинна цилиарна дискінезія (синдром Картагенера), системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, СНІД, дефіцит антитіл, гранулематоз із поліангіітом, саркоїдоз, риніт пов'язаний із гормональними порушеннями (вагітність, гіпотиреозидизм, сепільний риніт).

АР у світі діагностовано у близько 40% дітей — 23–30% у країнах Західної Європи, 12–30% — у США, тоді як в Україні цей показник становить лише 5,2%. У ранньому дитинстві перебіг АР частіше відбувається під маскою повторних епізодів ангіни або ГРВІ, тому своєчасно не діагностується. Одним із найчастіших симптомів АР або синуситу у дітей є хронічний кашель, який виникає внаслідок подразнення глотки і гортани у зв'язку з постназальним затіканням слизу (postnasal drip-syndrome). Додатковими симптомами АР є алергічний «салют», складки Моргана (поздовжні складки в ділянці носа), алергічне «сяйво» та алергічні «ліхтарі» (темні кола та набряки навколо очей), специфічні гримаси.

Частота різних форм неалергічного риніту серед загальної кількості ринітів становить 50%, але підходи для оцінки діагнозу, диференційного діагнозу та вибору терапії пацієнтів із цією патологією досі чітко не визначені. Загалом виділяють такі основні клінічні фенотипи ринітів:

- АР, 1-й тип (до нього також відносять місцеву алергічну реакцію, обмежену тільки слизовою оболонкою носа);
- інфекційний риніт, 2-й тип;
- неалергічний неінфекційний риніт (НІР), 3-й тип, який підрозділяють на медикамент-індукований, гормональний, професійний, сепільний, викликаний харчовими продуктами/алкоголем, ідіопатичний;
- можливі їх комбінації — змішані форми — іноді розглядають як 4-й клінічний фенотип;
- в останній класифікації окремо від НІР виділяють локальний АР, який характеризується місцевою продукцією IgE, але негативними результатами шкірних тестів і відсутністю специфічного sIgE (сироваткового).

НІР виникає під дією неалергічних і неінфекційних тригерів — зміни погодних умов, впливу різких запахів і тютюнового диму тощо, а його головною відмінністю від АР є IgE-неопосередкований генез хронічних носових симптомів. Відповідно, у цих пацієнтів не виявляють коморбідних алергічних хвороб і реакцій, а результати сучасної алергодіагностики (шкірні прик-тести та визначення специфічних IgE-антитіл) є негативними.

Доповідач детально охарактеризувала клінічні симптоми та деякі маркери фенотипів/субтипів НІР, навила алгоритм діагностики ринітів та основні принципи диференційної діагностики НІР, звернувши увагу слухачів на необхідність застосування міждисциплінарного підходу із залученням педіатра, алерголога, оториноларинголога, інструменталістів та лікарів лабораторної служби для проведення:

- тимпанометрії, акустичної імпедансометрії під наглядом ЛОР-лікаря — при симптомах зниження слуху після попередньої передньої риноскопії, отоскопії;
- комп'ютерної томографії приносних пазух (за показаннями);
- ендоскопії носоглотки (за показаннями);
- визначення назального мукоциліарного кліренсу та назальної концентрації NO;
- полісомнографії (синдром обструктивного апное уві сні);
- консультації сурдолога;
- цитологічного дослідження мазків зі слизової оболонки носа;
- визначення вмісту еозинофілів і концентрації загального IgE у сироватці крові;
- шкірних прик-тестів, молекулярної діагностики, провокаційних проб з алергенами;
- визначення показників функції зовнішнього дихання, тестів із бронхолітиком та фізичним навантаженням.

Головною метою терапії є полегшення симптомів хвороби за рахунок обмеження контакту з патогенетично значущими алергенами та іншими триггерами, елімінаційно-іригаційної терапії, застосування патогенетичної фармакотерапії (H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати II покоління та їх активні метаболіти, інтраназальні КС, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, назальні кромони), АСІТ при АР, десенситизації до певного препарату при медикамент-індукованому (НПЗП) НІР, навчання пацієнта та його батьків. Слід обмежити використання назальних деконгестантів у терапії хронічного риніту, як наголосила промовець, особливо у дітей перших років життя, оскільки ці препарати сприяють розвитку атрофічних змін слизової оболонки носа, а в разі необхідності їх призначення тривалість прийому не повинна перевищувати 3–5 діб.

О. Охотнікова навила дані досліджень, які демонструють достовірне підвищення рівня гістаміну на 2-гу–5-ту добу захворювання на грип та ГРВІ, зіставне з рівнем цього медіатора алергічних реакцій при загостренні АР, та доводять взаємопосилення алергічного запалення та ГРВІ. Вона відзначила, що на початку загострення НІР завдяки дії спільних механізмів запалення лікування можна починати з призначення протизапальних препаратів — H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів.

## Алергія та дефіцит кісткової маси — чи існує взаємозв'язок?



Алергічні захворювання та остеопороз — висока поширеність та зростаюча в останні десятиріччя захворюваність на цю патологію, знання про плейотропність ефектів та високу поширеність дефіциту вітаміну D, сучасні можливості діагностики та лікування — все це стало підґрунтям наукової роботи з вивчення багатогранних взаємозв'язків між алергією та порушенням стану кісткової тканини у дітей, представленої до уваги аудиторії завідувачем кафедри поліклінічної педіатрії Білоруської медичної академії післядипломної освіти (Мінськ, Білорусь), кандидатом медичних наук, доцентом, керівником Республіканського центру остеопорозу **Олексієм Почкайло**.

Серед спільних факторів ризику порушень кісткової мінералізації та алергічних хвороб доповідач відзначив:

- порушення харчування — свідоме порушення здорового способу харчування (з дефіцитом кальцію, білка, надмірною кількістю харчових добавок), помилкове дотримання рестриктивної дієти внаслідок власного рішення або некоректних

рекомендацій спеціаліста (виключення яєць, риби та інших морепродуктів, молочних продуктів, що призводить до дефіциту кальцію, вітаміну D, поліненасичених жирних кислот), обґрунтоване дотримання рестриктивної дієти;

- екологічні та кліматичні фактори — проживання в екологічно несприятливих умовах щодо інсоляції, таких, що порушують кісткове формування та провокують алергопатологію (радіонукліди, полютанти); вимушене обмеження інсоляції (для зменшення потовиділення в період загострення дерматиту, для обмеження контакту з пилом рослин у денні години при полінозі, риніті, БА), «дефіцитне» за інсоляцією географічне положення (в Білорусі природної інсоляції достатньо для продукції добової норми вітаміну D лише протягом 4–5 міс на рік, а середня кількість сонячних днів у Мінську — 25–30 на рік);
- наявність шкідливих звичок — тютюнопаління, вживання алкоголю;
- низький соціальний статус сім'ї/популяції — недостатнє виявлення та контроль за перебігом алергічних хвороб, складнощі з організацією лікувального харчування;
- ожиріння — зв'язок з алергічною патологією, недостатньою фізичною активністю, дефіцитом вітаміну D;
- психоемоційний стрес спричиняє ризик виникнення та перебігу алергічних хвороб, має опосередкований вплив на кісткову тканину;
- низька фізична активність та пригнічення кісткового формування — внаслідок свідомого обмеження повсякденної активності (спосіб життя, звички, гіподинамія), вимушеного обмеження активності (при тяжкому перебігу БА зниження активності аж до повного знерухомлення), некоректні рекомендації спеціаліста щодо фізичної активності — обмеження занять фізкультурою у школі або відвідування секцій;
- застосування КС-терапії — затримка росту є дозозалежною і можлива при застосуванні будь-якого інгальційного КС в помірній та високій дозах (рекомендується віддавати перевагу низьким дозам інгальційних КС завжди, коли це можливо); системне застосування КС підвищує ризик переломів кісток; інгальційні КС здатні сповільнювати накопичення кісткової маси у хлопчиків, особливо у пубертатний період, але цей ризик компенсується зниженням потреби у системних стероїдах;
- частота порушень кісткової мінералізації вища у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання (навіть у тих, які не приймали КС), що пояснюється різнобічним впливом на кісткову тканину медіаторів алергічного запалення.

Промовець привернув увагу слухачів до можливих механізмів взаємозв'язку забезпеченості дітини вітаміном D та ризиком розвитку БА, інших алергічних захворювань, тяжкістю їх перебігу, прогресуванням, частотою загострень та госпіталізацій, відповідно до лікування, зокрема це:

- генетичні впливи — поліморфізм гена-рецептора вітаміну D (в тому числі на клітинах гладких м'язів бронхів), участь D-вітамінзалежних генів у процесах бронхоспазму, регуляції синтезу стероїдів та простагландинів, ремоделюванні дихальних шляхів тощо;
- вплив на інфекції за рахунок стимулювання під впливом вітаміну D кателіцину — пептиду з противірусною та антибактеріальною активністю;
- вплив на імунну систему — рецептори до вітаміну D знайдені на Т- та В-лімфоцитах, дендритних клітинах, він здатний впливати на резистентність БА до лікування стероїдами за рахунок індукції синтезу інтерлейкіну-10, підвищувати ефективність імунотерапії, знижуючи гіперреактивність бронхів, концентрацію Th-цитокінів;
- вплив на розвиток та функції легень — впливає на дозрівання легеневої тканини, синтез сурфактанту, диференціювання пневмоцитів, показники зовнішнього дихання тощо.

Нагадавши колегам основні методи та критерії діагностики та лікування порушень кісткової мінералізації/остеопорозу та дефіциту вітаміну D у дітей, О. Почкайло констатував, що сучасні діагностичні можливості дозволяють із високим ступенем точності виявляти такі порушення на самих ранніх етапах та проводити їх успішну корекцію. На його переконання, ефективна

профілактика порушень кісткової мінералізації у дітей з алергічними захворюваннями є простою і доступною, потребує знань у цій сфері профільного спеціаліста та високої комплаєнтності пацієнта.

### Алергенспецифічна сублінгвальна імуноterapia (СЛІТ) в лікуванні алергії у дітей

Із сучасними можливостями та перспективами застосування СЛІТ у практиці педіатра та дитячого алерголога учасників Конференції ознайомила О. Охотнікова. Посилаючись на результати власних досліджень, які продемонстрували високу клінічну ефективність та безпеку СЛІТ у дітей віком 3–5 років, доповідач відзначила переваги препарату СЛІТ у формі спрею, зокрема — велику площу контакту антигенів зі слизовою оболонкою порожнини рота, більше поглинання антигенпрезентуючими клітинами, високу концентрацію антигену без розведення слини, більш ефективний контроль призначеної дози і режиму лікування.

Доповідач рекомендувала розглядати призначення СЛІТ у ранній терапії при виборі терапевтичної стратегії у разі респіраторної алергії у дітей тоді, коли наявні:

- АР, алергічний кон'юнктивіт і/або БА, пов'язані з реакцією на пилок рослин, кліщі домашнього пилу або грибкові алергени;
- недостатній контроль симптомів при проведенні симптоматичної терапії;
- системні реакції при проведенні підшкірної АСІТ;
- відсутність прихильності до терапії або відмова від проведення ін'єкцій.

Професор привернула увагу до широкого спектра найбільш значущих алергенів та їх сумішей, що входять до складу СЛІТ, а також відзначила відсутність потреби у поступовому підвищенні дози — з першого дня терапії пацієнт отримує засіб у максимальній дозі. На думку оратора, цю терапію відрізняє максимальна ефективність та відмінний профіль безпеки, кращий комплаєнс завдяки безболісності введення, простому режиму дозування, можливості проведення терапії в домашніх умовах. Саме тому спрей-препарат СЛІТ оптимально підходить для терапії респіраторної алергії, особливо в наймолодшій групі дітей.

### Проблемні питання діагностики та лікування БА у дітей

На проблемах гіподіагностики та недостатнього лікування БА у дітей та підлітків О. Охотнікова зосередила увагу слухачів у доповіді «Бронхіальна астма у дітей сьогодні: що ми знаємо і що можемо?». Вона відзначила, що існує суттєвий розрив між рекомендаціями, викладеними в міжнародних і національних протоколах діагностики та лікування, та реальними призначеннями лікарів, що пов'язано з небажанням встановлювати діагноз БА (фармакофобією), стероїдофобією, незнанням про задокументоване право на проведення пробного лікування.

У 15–20% випадків БА дебютує вже на першому році життя, найчастіше у вигляді повторних епізодів обструктивного бронхіту, який у 38% дітей асоційований з АР. Доповідач підкреслила, що ефіземаатозна деформація грудної клітки є достовірною ознакою неконтрольованої БА у дітей, вона також наявна у 56,4% хворих із частково контрольованою БА.

Згідно з даними вітчизняних дослідників, дітям із недиагностованою БА часто встановлюють діагнози гострого ринофарингіту (28,3%), ринофаринготрахеїту (19%), гострого бронхіту (14,1%), ускладненого пневмонією ГРВІ (6%). Вони не отримують необхідної патогенетичної терапії, натомість, лікуються антисептиками та антибіотиками (відповідно 62 та 38%), бронхолітиками/спазмолітиками (20%), відхаркувальними засобами (42,4%) та імуномодуляторами. Доведено, що рання діагностика БА знижує витрати на лікування на 56,1%.

Пробне лікування, як наголосила доповідач, відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868) дозволяє підтвердити діагноз БА у дітей з високим ризиком її розвитку.

Згідно з рекомендаціями Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma — GINA) 2019 р., пробну терапію у дітей дошкільного віку слід призначати, якщо:

- існує висока ймовірність діагнозу БА і респіраторні симптоми не контролюються і/або наявні часті епізоди візінгу (> 3 на сезон);
- регулярна контролююча терапія може бути показана при нечастих, але тяжких вірус-індукованих епізодах бронхообструкції;
- діагноз БА сумнівний, але висока потреба у бета-2-агоністах адренорецепторів короткої дії (кожні 6–8 тиж).

Дітям шкільного віку з БА пробне лікування призначають за наявності симптомів  $\geq 2$  рази на тиждень і не менше 2 разів на місяць, нічних пробуджень внаслідок симптомів > 1 разу на місяць, симптомів, що виникають рідко, але за наявності > 1 фактора ризику розвитку загострень (низька функція легень, > 1 тяжкого загострення, яке вимагало системної КС-терапії або застосування інтубації в анамнезі).

Пробна терапія включає низькі дози інгаляційних КС та бета-2-агоністи адренорецепторів короткої дії, які призначають не менше ніж на 2–3 міс, а відповідь на лікування оцінюють на підставі зменшення вираженості симптомів (день, ніч), частоти епізодів візінгу та загострень. У зв'язку з варіабельним перебігом БА у дітей для більшої впевненості у діагнозі доцільно проводити повторні курси пробної терапії.

Як зазначено в рекомендаціях GINA (2019), застосування препаратів для контролюючої терапії БА (базової, підтримувальної, постійної) дозволяє досягти хорошого контролю симптомів і підтримувати нормальний рівень активності, мінімізувати ризики загострень, незворотності бронхообструкції, розвитку побічних ефектів. Кількість застосованих інгаляцій препаратів для полегшення симптомів (для екстреної допомоги) є маркером контролю БА.

Водночас використання бета-2-агоністів адренорецепторів короткої дії може бути фактором підвищення ризику загострень БА, а їх надмірне застосування (наприклад більше 200 доз на місяць) є фактором смерті, що пов'язаний із БА. Крім того, ці препарати можуть викликати такі небажані явища, як аритмію, вазодилатацію з явищами гіпоксії, гіпокаліємію, тривожну поведінку. Їх регулярне застосування (4 рази на добу) супроводжується підвищенням кількості еозинофілів (через 6 тиж застосування), збільшує нестабільність легеневої функції, посилює ранню та пізню алергічну відповідь (після 1 тиж регулярного прийому), знижує регуляцію бета-2-адренорецепторів (тахіфілаксія), що, у свою чергу, призводить до зменшення відповіді на агоністи бета-2-адренорецепторів.

### Автозапальні захворювання у дітей



Огляд сучасного міжнародного досвіду щодо діагностики та лікування автозапальних захворювань у дітей представила до уваги слухачів професор Клініки дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету (Вільнюс, Литва)

**Віолета Панавієне**. Доповідач пояснила, що в основі патогенезу автозапальних захворювань (синоніми — сімейний автозапальний синдром, системні автозапальні розлади, синдром періодичної лихоманки, спадковий синдром періодичної лихоманки) лежить первинна патологія системи вродженого імунітету, тому, на відміну від автоімунних хвороб, їм притаманний антигеннезалежний механізм активації імунної системи (з можливим залученням системи адаптивного імунітету), відсутність аутоантитіл та асоціації з головним комплексом гістосумісності, частіше виникнення в осіб чоловічої статі. Спільним для обох цих патологій є рідкісність і тяжкий перебіг запальних порушень, системне ураження органів та систем організму.

Зазвичай у клінічній картині автозапальних захворювань наявні такі клінічні симптоми, як рецидивуюча лихоманка, слабкість, гастроінтестинальні, неврологічні, кістково-м'язові та дерматологічні ураження. За словами В. Панавієне, на сьогодні описано понад 30 моногенних автозапальних синдромів, продовжують з'являтися повідомлення про дослідження нових генетичних де-

фектів, але досі не існує чіткої класифікації та номенклатури цих захворювань. Їх прийнято розподіляти на дві великі групи — моногенні розлади з раннім дебютом та однією мутацією, що спричиняє хворобу, та мультифакторіальні — з варіабельними віком дебюту та невстановленою причиною.

У практикуючого лікаря підозра на наявність синдрому періодичної лихоманки повинна виникнути за наявності у пацієнта:

- раннього початку хвороби;
- безпричинних раптових епізодів без ознак або симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів;
- наявності підвищення маркерів гострої фази запалення в період епізоду, їх нормалізації при відновленні задовільного стану дитини;
- ознак хронічного запалення в міжпадний період (підвищення рівня сироваткового амілоїду А — SAA);
- хорошого самопочуття в період між епізодами;
- не менше ніж 4–6 типових епізодів за період спостереження у 9–12 міс.

Промовець підкреслила, що діагноз автоімунного захворювання є діагнозом виключення, тому важливо виключити наявність у пацієнта інфекційної хвороби, новоутворення чи автоімунного захворювання, враховуючи особливості маніфестації та залучення окремих органів. При цій патології можуть бути виявлені такі неспецифічні зміни, як значне підвищення маркерів гострої фази запалення, анемія хронічного захворювання, нейтрофільний лейкоцитоз, неспецифічне периваскулярне запалення в біоптатах шкіри, негативні тести на аутоантитіла, клінічна відповідь на лікування КС, коліцином або інгібіторами інтерлейкіну-1. Для діагностики корисним може бути аналіз «щоденника» епізодів — вивчення їх тривалості, клінічних ознак та відповіді на терапію. Слід також враховувати:

- вік початку хвороби;
- наявність лихоманки — ступінь підвищення і тривалість;
- тривалість епізодів;
- наявність висипки;
- інші визначальні ознаки — серозити, артрити, органомегалія, ураження очей або нервової системи;
- етнічну приналежність;
- сімейний анамнез або схожі захворювання;
- результати молекулярно-генетичного обстеження для виявлення причинного гена.

При підозрі на автозапальне захворювання у нагоді можуть стати матеріали сайту Eurofever ([www.printo.it/eurofever](http://www.printo.it/eurofever)) — європейської програми, в якій зареєстровані більшість випадків цієї патології. Промовець детально зупинилася на діагностиці та можливостях лікування окремих автозапальних синдромів, серед яких:

- сімейна середземноморська лихоманка — аутосомно-рецесивна мутація гена *MEFV* (Mediterranean FeVer), що кодує протеїн пірін (або маренострин) — проявляється рекурентною лихоманкою, абдомінальним і торакальним боєм, серозитами, артралгією/артритами, еризипелоїдоподібною висипкою, амілоїдозом;
- дефіцит мевалонат-кінази (MKD — mevalonate kinase deficiency), або синдром гіперімунноглобулінемії D (HIDS — hyperimmunoglobulinemia D Syndrome), — аутосомно-рецесивне захворювання при якому спостерігаються: періодична лихоманка, дифузна висипка, головний біль, кон'юнктивіт, артрит

або м'язовий біль, оральні виразки, слабкість та нездужання, збільшення шийних лімфовузлів та селезінки, біль у животі, блювання та діарея;

- синдром PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, aspe — піогенний стерильний артрит, гангренозна піодермія, акне) — мутація гена CD2-зв'язуючого протеїну-1 (CD2BP1) — для цього синдрому лихоманка не є провідною ознакою, більш характерні рекурентні стерильні ерозивні артрити, що з'являються спонтанно або після мінімальної травми та призводять до значної деструкції суглобів, а в пубертатний період — патергія, гангренозна піодермія, акне;
- Блау-синдром (Blau's Syndrome) — педіатричний гранулематозний артрит, який виникає внаслідок спадкової або набутої мутації гена *CARD15/NOD2* і проявляється маніфестуючою вже в перший місяць життя висипкою (дрібні червоні або коричневі точки) на шкірі обличчя, а потім на тулубі, безболісними кистоподібними утвореннями на тильному боці стоп або кистей, симетричними артритами, камптодактилією, ураженням очей;
- CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature — хронічний атипичний нейтрофільний дерматоз із ліподистрофією та підвищеною температурою тіла) — належить до групи протеасомасоційованих синдромів (мутація у протеасомній субодиноці *PSMB5*-гена) та характеризується раннім дебютом, рекурентною лихоманкою, появою набрякості повік із фіолетовим відтінком та набряком губ, прогресуючою незворотною ліподистрофією, артралгіями, набряками суглобів, контрактурами, шкірною пурпурою, затримкою фізичного розвитку, менінгітами та менінгоенцефалітами; кріопіриносасоційовані періодичні синдроми (cryopyrin-associated periodic syndromes — CAPS), викликані мутацією кріопіринкодуєчого гена *NLRP3*, що призводить до підвищення секреції інтерлейкіну-1 — до них відносять CINCA (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome — хронічний дитячий неврологічний шкірно-суглобовий синдром)/NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease — мультисистемне запальне захворювання новонароджених), синдром Макл — Велса (Muckle — Wells Syndrome) та сімейну холодову кропив'янку FCAS (familial cold urticaria syndrome);
- TRAPS (tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome — асоційований із рецепторами до фактора некрозу пухлини-1 синдром) — зумовлений мутацією гена *TNFRSF1A* синдром періодичної лихоманки з болючими висипками на шкірі, артралгіями, міалгіями, фасцитом, кон'юнктивітом, періорбітальною едемою, абдомінальним боєм (перитоніт, блювання, діарея чи запор), торакальним боєм, збільшенням селезінки, боєм у калитці;
- PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome — синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту, аденопатії) — синдром невстановленої етіології, що проявляється афтозним стоматитом, який самостійно купірується за 10–14 днів, тонзилітом, фарингітом із дифузною гіперемією, збільшенням верхніх шийних лімфовузлів, абдомінальним боєм із мезентеріальною аденопатією, а також — головним боєм, блюванням, діареєю, гепатоспленомегалією, боєм у суглобах — симптоми з'являються кожні 3–5 тиж, їм передують відчуття нездужання напередодні епізоду;
- хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомиєліт (CRMO — chronic recurrent multifocal osteomyelitis) — невстановленої етіології періодична лихоманка тривалістю більше 6 міс із тяжкими артралгіями, артритами, кульгавістю, обмеженням рухів внаслідок появи множинних або поодиноких стерильних вогнищ кісткової деструкції.

Підбиваючи підсумки, В. Панавієне констатувала, що прогрес у розумінні генетичних порушень та визначення ролі інфламасоми в розвитку запалення дещо спростило діагностику автозапальних хвороб, але вона все одно залишається складним завданням для клініциста, тому при встановленні діагнозу слід враховувати вік дебюту хвороби, тривалість епізодів лихоманки, наявність змін шкіри. Доповідач ще раз нагадала про можливість програми Eurofever щодо сприяння в діагностиці та реєстрації нових випадків цієї рідкісної патології.



## Орфанні хвороби у дітей



Професор кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Олена Ошлянська** привернула увагу делегатів Конференції до проблем діагностики та лікування орфанних хвороб в Україні. На її думку, до кола невирішених питань входить відсутність міжнародного визначення цієї патології — орфанними вважають не просто малопоширені (у США — не більше ніж 1 на 1500 осіб, у країнах Європи та в Канаді — 1 на 2000), а хронічні тяжкі або загрозливі для

життя захворювання, які можуть призводити до інвалідності чи скорочення тривалості життя. Рідкісність цих хвороб, їх тяжкий перебіг, відсутність у багатьох випадках специфічної терапії або її висока вартість призводять до ряду проблем, в тому числі й соціальних, зокрема:

- недостатність інформації та кваліфікованих кадрів;
- соціальна дискримінація щодо лікування;
- висока вартість, нерівна доступність;
- необхідність залучення великої кількості спеціалістів та ресурсів;
- вплив на всі аспекти життя.

Етичні аспекти, як поінформувала професор, полягають у необхідності права на пожиттєве лікування, у необ'єктивному розподілі ресурсів, недостатньому обсязі антенатального скринінгу та підтримки досліджень, необхідності збалансованої оцінки індивідуальної, соціальної та економічної вигоди. Важливу роль у вирішенні цих питань відіграють інформаційні платформи та громадські групи захисту пацієнтів.

Промовець розповіла про шляхи вирішення цих проблем, які успішно впроваджуються в розвинених країнах світу. У Європі активну участь у дослідженнях орфанних захворювань та комерційній розробці препаратів для лікування рідкісних захворювань бере неурядовий альянс пацієнтів і організацій EURODRIS (European Organisation for Rare Diseases — **Європейська** організація з рідкісних хвороб), в яку входить 54 країни та майже 5 тис. організацій. Створено інформаційну платформу Orphanet, що надає інформацію про діагностику та лікування рідкісних захворювань та об'єднує 35 країн і 1233 клінічні лабораторії.

В Україні, як відзначила доповідач, проводять обов'язковий скринінг новонароджених на 5 орфанних хвороб — муковісцидоз, вроджений гіпотиреоз, фенілкетонурию, адреногенітальний синдром та галактоземію. Тоді як на сьогодні відомо про близько 6 тис. видів орфанних захворювань, лише 294 нозологічні одиниці цієї патології входять до вітчизняного реєстру згідно з Наказом МОЗ України від 27.10.2014 р. № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» із доповненням від 29.06.2017 р. № 731 «Про внесення змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування».

Лише для 14 орфанних захворювань передбачено фінансування лікування за державний кошт відповідно до Наказу МОЗ України від 28.12.2019 р. № 2711 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів у 2020 році за бюджетними програмами».

Підсумовуючи основні проблеми менеджменту орфанних захворювань в нашій країні, О. Ошлянська виокремила такі:

- відсутність реєстрів;
- недолік якісної та доступної інформації для пацієнтів, а також наукових знань для фахівців із цих захворювань;

- на рівні первинної ланки і в стаціонарному сегменті — обмеженість можливостей для точної діагностики більшості рідкісних захворювань;
- труднощі доступу до спеціалізованого лікування;
- відсутність стандартів (протоколів) ведення хворих;
- не розроблені спеціалізовані освітні програми для лікарів первинної допомоги;
- відсутня єдина методика регулювання цін;
- проблеми закупівель.

На продовження теми орфанних захворювань О. Ошлянська поділилася з присутніми власним досвідом ведення дітей із прогресуючою осифікуючою фібродисплазією — рідкісною генетичною патологією, що трапляється з частотою 1 на 2 млн осіб. В основі патогенезу захворювання лежить порушення активін-залежної передачі сигналу у фібро-/адипогенних клітинах-передниках, внаслідок чого відбувається запалення та руйнування сполучної тканини з подальшим її заміщенням хрящовою чи кістковою тканинами — фібропроліферація та гетерогенна осифікація.

У клінічній картині на 1-му році життя домінують вальгусна деформація та мікродактилія I пальця стопи (клінодактилія). На 3–4-му році з'являються ектопічні осифікати: припухлість тканин у ділянці шиї, спини чи плечового поясу, болючість, місцева гіперемія, гіпертермія та лихоманка. На місці припухлості згодом утворюється затвердіння м'яза, яке спочатку може бути рентгенологічно неконтрастним. Хвилеподібне прогресування захворювання призводить до появи стійких згинальних контрактур, м'язової атрофії, кривошеї. У молодшому віці частіше виявляють периферичні остеохондроми, зрощення хребців, що у 90% випадків призводить до порушення рухливості хребта.

Прогноз хвороби, за словами промовця, вважається безнадійним, процес охоплює все більші ділянки, перетворюючи хворих у «скам'янілих людей», хоча відомі поодинокі випадки стабілізації чи регресу. Безпосередньою причиною летальних наслідків стають легенева інфекція на тлі гіповентилляції (внаслідок ураження міжреберних м'язів) або виснаження, спричиненого окостенінням жувальних і ковтальних м'язів.

Як продемонстрували наведені клінічні випадки, при діагностиці прогресуючої осифікуючої фібродисплазії слід звертати увагу на сімейний анамнез, типову клінічну картину, зміни кальцій-фосфорного обміну, враховувати результати гістологічного дослідження, магнітно-резонансної томографії, остеосцинтиграфії. Серед мішеней для терапії цієї патології розглядають НПЗП (пригнічують початкове запалення), променевою терапією (пригнічує фібропроліферацію та грануляцію клітин-передників), RAR-g-агоніст (блокує скелетогенні потенціали на клітинах попередників), бісфосфонати (гальмують ремоделювання кісток), інгібітори рецепторів кінази VMP-типу 1 та антагоністи VMP (пригнічують диференціювання хондроцитів та остеобластів).

На семінарі-практикумі «Вибрані питання сучасної клінічної педіатрії» делегати Конференції змогли почути проблемну лекцію доцента кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидата медичних наук **Олени Поночевної** «Анемії хронічних захворювань у практиці педіатра та алерголога», а також розширити свої знання про діагностику та лікування дифузних легневих кровотеч на клінічних прикладах випадків первинного гемосидерозу та синдрому Гудпасчера у дітей (доповідач — доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика **Тетяна Ткачова**), а також щодо питань диференційної діагностики порушень метаболізму вітаміну В<sub>12</sub> (кобаламіну) (доповідач О. Поночевна).

Нагоду підвищити рівень практичних навичок делегати отримали, відвідавши тренінгову секцію «Практичні питання дитячої пульмонології та алергології», на якій проведені майстер-класи зі спірометрії, небулайзерної терапії та сучасної алергодіагностики у дітей. Конференція традиційно завершилась обговоренням проекту та прийняттям резолюції.

**Вікторія Ніколаєнко,**  
фото **Сергія Бека**