

А Л Е Р Г О Л О Г І Я

Підручник

Рекомендований
Центральним методичним кабінетом
Міністерства освіти та науки України

**Вороненко Ю.В., Пухлик Б.М., Кузнецова Л.В., Гуляр С.О.,
Фролов В.М., Бобров О.Є., Осипова Л.С., Гавриленко Т.І.,
Назар О.В., Літус В.І., Прилуцький О.С., Пілецький А.М.,
Романюк Л.І., Грем"яков В.О., Кузнецов О.Г.**

А Л Е Р Г О Л О Г І Я

підручник

Рекомендований
Центральним методичним кабінетом

Міністерства освіти та науки України

Київ - 2008

Автори:

Вороненко Юрій Васильович
Пухлик Борис Михайлович
Кузнецова Лариса Володимирівна
Гуляр Сергій Олександрович
Фролов Валерій Митрофанович
Бобров Олег Євгенійович
Осипова Людмила Станіславівна
Гавриленко Тетяна Іллівна
Назар Олег Володимирович
Літус Віктор Іванович
Прилуцький Олександр Сергійович
Пілецький Анатолій Михайлович
Романюк Лілія Іванівна
Грем"яков Василь Олексійович
Кузнецов Олексій Геннадійович

РЕЦЕНЗЕНТИ:

МЕЛЬНИКОВ Олег Феодосійович

Інститут отоларингології імені професора О.С.Коломійченко АМН України,
завідувач лабораторії патофізіології та імунології, доктор медичних наук, професор

ЧЕРНУШЕНКО Катерина Федорівна

ДУ "Інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г.Яновського АМН України,
завідуюча лабораторією імунології, член-кореспондент АМН України, доктор
медичних наук, професор

АЛЕРГОЛОГІЯ. Підручник. Під редакцією доктора медичних наук,
професора Кузнецової Л.В., Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика. – Київ, 2008 -

Викладені положення про структуру, функції та дисфункції імунної системи. Представлені сучасні дані про алергічні захворювання. Описаний механізм дії та використання специфічної імунотерапії, імунотропних препаратів і глюкокортикоїдів; надані рекомендації щодо їх застосування.

Для слухачів післядипломної освіти зі спеціальності „алергологія”. Може бути корисним для лікарів-інтернів, алергологів, клінічних імунологів, лікарів лікувального профілю всіх спеціальностей загальної практики "сімейна медицина"

З М І С Т

Сторінки

Розділ	1. СОЦІАЛЬНІ І ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	6
Розділ	2. МЕХАНІЗМИ, ПРИЧИНИ І ОБСТАВИНИ, ЩО СПРИЯЮТЬ ВИНИКНЕННЮ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	14
Розділ	3. ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	33
Розділ	4. ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	55
Розділ	5. АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ (АР).....	84
Розділ	6. АЛЕРГІЧНА БРОНХІАЛЬНА АСТМА (АБА).....	101
Розділ	7. БРОНХОЛЕГЕНЕВІ ЕОЗИНОФІЛІЇ.....	122
Розділ	8. ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ.....	126
Розділ	9. АЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬСЯ ПЕРЕВАЖНО ПРОЯВАМИ З БОКУ ШКІРИ	133
Розділ	10. КРОПИВ'ЯНКА	145
Розділ	11. ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ (ХА).....	207
Розділ	12. МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ (МА).....	214
Розділ	13. ІНСЕКТНА АЛЕРГІЯ	224
Розділ	14. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ У АЛЕРГОЛОГІЇ.....	228
Розділ	15. СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ТА АЛЕРГІЯ: КЛІНІКО - ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ.....	235
Розділ	16. ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ НОВИМИ ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ.....	252
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	285

ПЕРЕДМОВА

За останні десятиріччя питання алергології вирости в глобальну медико-соціальну проблему. Достатньо згадати, що алергічні захворювання вражають від 30 до 40% населення Землі. За останні 30 - 40 років кожного десятиріччя захворювання на алергію в усіх країнах подвоювалося, перебіг алергічних захворювань за останній час став більш важким. Це приводить до збільшення інвалідизації населення, зниження якості життя. Тому проблема алергічних захворювань зараз є актуальною не тільки для лікарів алергологів, а й для лікарів всіх спеціальностей.

В підручнику освітлені сучасні погляди про патогенез, поширенність, методи діагностики та лікування алергічних захворювань. В основі алергічних захворювань лежать імунологічні реакції кожного з 4-х типів по Джелу-Кумбсу, але ми в більшості випадків спрямовуємо свою увагу на IgE-залежні реакції та захворювання, тому що виходячи з цих знань будуються сучасні діагностичні та лікувальні технології алергічних захворювань.

Ми маємо надію, що запропонований підручник буде користуватися увагою серед лікарів та студентів медичних університетів. Автори з вдячністю приймуть всі зауваження і рекомендації щодо поліпшення змісту книги.

Розділ 1. СОЦІАЛЬНІ І ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1. Історія розвитку алергології

Вперше термін „алергія” (від грецького „allos” – інший, „ergos” – дія) запропонував у 1906 році К.Пірке для визначення неадекватних реакцій, в основі яких, як він вважав лежать реакції імунної системи. Але це не означає, що до цього медики і лікарі не намагалися розібратися у цій проблемі і певним чином не вирішувати її. Так, у 16 сторіччі лікар Кардано запропонував єпископу, що страждав на бронхіальну астму, позбавитися пухової перини (зараз цей захід називається „елімінацією”), і тим самим вилікував його.

У другій половині ХУІІІ сторіччя Е.Jenner, проводячи вакцинацію проти віспи, описав шкірні реакції на вакцину, які були не імунними, як він вважав, а алергічними. Пізніше R.Coch, С.Mantoux використали це явище (гіперчутливі реакції уповільненого типу) для діагностики туберкульозу.

З часів Р.Блеклі (1873), який вперше довів, що пилок рослин може викликати приступи нежиті, з’явилася уява про алергени – речовини, які є причиною алергічних захворювань. У 1907 році вітчизняний вчений А.Безредко показав, що стан гіперчутливості (алергії) можна значно зменшити, якщо послідовно вводити дози причинного алергену, що зростають. Ці відкриття продовжують використовуватися у сучасній алергології, бо шкірні і провокаційні проби з алергенами і специфічна імунотерапія (СІТ) ними є провідними методами виявлення і лікування алергічних захворювань (АЗ).

Визнаними науковими віхами розвитку вчення про алергію вважаються відкриття у 1902 році Ch.Richet і Р.Portier феномену анафілаксії. Використовуючи відому на той час інформацію про формування імунітету, вони вводили собакам нешкідливі дози речовини, що була віділена з щупалець актиній. Після повторного введення цієї речовини собаки гинули. Виявлений феномен науковцями було названо анафілаксією. Ще раніше подібне явище описав Magendі. У 1921 Праустніцем та Кюстнером було виявлено феномен пасивного переносу стану гіперчутливості негайного типу, у 1925 році Куком і Кока відкрито клас антитіл „реагінів”, які у 1967 році Ішизака зарахував до класу IgE, що у 1969 було підтверджено Юхансоном та Беніхом.

Слід підкреслити, що вітчизняні вчені також були причетними до розвитку світової алергології. Так, А.М.Безредко (1907) активно працював над створенням першої лікувальної пілкової вакцини для специфічної імунотерапії (СІТ) алергічних захворювань (АЗ).

Ще на першій у СРСР науковій конференції з проблем алергології (1936) О.О.Богомолец назвав 100 невирішених питань по цій проблемі, частина з яких лишається невирішеними і досі.

До розвитку практичної алергології (створення спеціальності “лікар-алерголог”, мережі алергологічних кабінетів в країні) причетними є А.Д.Адо, А.В.Богова, К.Ф.Чернушенко, Н.В.Адріанова, С.М.Титова та багато інших.

Створення вітчизняних алергенів (АГ), в чому активну участь брали Н.Н.Сиротинін, А.Д.Адо, Б.Н.Райкіс, В.А.Фрадкін, А.І.Остроумов, В.Б.Гервазієва,

С.Н. Купріянов, В.М.Бержец та інші фахівці, було важливим етапом в розвитку алергології у колишньому СРСР. Поряд з водно-сольовими екстрактами АГ почали з'являтися і алергоїди, діагностичні набори для визначення специфічного IgE. Першу спробу створення інфекційних АГ в Україні зробив А.Е.Вершигора.

В країні функціонувала непогана система післядипломної підготовки лікарів з алергології, до становлення якої багато доклали А.Д.Адо, О.О.Польнер, Р.Х.Бурнашева, Г.В.Гургенідзе, П.Д. Кац, Л.О.Горячкіна, І.С.Гущін, А.І.Остроумов, Т.П.Сизих, Г.Б.Федосєєв, Е.В.Гюллінг та інші.

Як важливий напрямок у алергології можна розглядати численні і масштабні дослідження в галузі епідеміології АЗ, чого до цього не було в жодній країні світу: А.В.Богова (координація досліджень), у РСФСР - Л.Г.Горчаков, А.І.Пац, та ін., в Грузії – Г.В.Гургенідзе, І.А.Гегешидзе, Armenії - Е.В.Даніелян; в Каракалпакії - Т.Б.Єщанов; в Азербайджані - П.Д.Кац, Беларусі - Є.М.Платков; в Киргизстані - І.О.Омуров; в Казахстані – В.С.Мошкевич; в Узбекистані - М.М.Хакбердієв, К.Ю.Юлдашев, А.М.Убайдуллаєв; в Туркменії - С.М.Купріянов, К.А.Аллаков; в Молдавії - М.І.Кереруш, Л.П.Андрієш; в Україні – К.Ф.Селиванова, Б.Ф.Гохштейн, Б.М.Пухлик, Л.В.Міхей, О.Б.Бондарчук, І.В.Корицька, І.І.Єкімова, О.І.Ласиця, А.З.Акопян тощо. Було удосконалено та адаптовано для завдань алергології систему прескриптивного скринінгу (А.В.Богова), яка, на наш погляд, нічим не поступається закордонній системі ISAAC.

Разом з тим, алергологія у СРСР також мала і цілий ряд суттєвих недоліків, які залишилися у "спадок" Україні і навіть поглибилися. Почати їх перелік слід з того, що в СРСР ніколи не існувало достовірної статистики АЗ. Реєструвалися (виключно за звертаннями) випадки бронхіальної астми (БА) та алергічного дерматиту (АД). В Україні й досі невідомо про вмерлих від інсектної алергії, тоді як, скажімо, в США таких випадків щорічно до сотні, майже не існує статистика померлих від медикаментозної алергії (у тих же США таких випадків щорічно десятки тисяч).

Це і багато іншого призвело до спотвореної уяви про справжню ситуацію по АЗ в СРСР і, як наслідок, обумовило низьку забезпеченість штатами алергологів, спеціалізованими ліжками, неадекватне виробництво алергенів, реактивів, відповідних медикаментозних препаратів тощо.

В Україні ніколи не було науково-дослідного інституту алергології, вкрай обмеженим є викладання алергології у вузах (хоча, при мінімумі алергологів в країні з хворими на АЗ головним чином працюють лікарі загального профілю, оториноларингологи, дерматологи). Як наслідок, в Україні існує величезна кількість інвалідів від БА, від неї вмирають як дорослі, так і діти, тоді як в розвинених країнах це захворювання не заважає хворим жити повноцінним життям.

В СРСР так і не було створено задовільної класифікації АЗ, продовжують залишатися і інші невирішені проблеми. Так, практично нерозвинутою є аеропалінологія, хоча без цього напрямку неможливо цілеспрямовано розвивати профілактику і лікування полінозу. Зберігає статус "terra incognita" проблема медикаментозної алергії, незважаючи на значну її розповсюдженість.

1.2.Розповсюдженість алергічних захворювань

Епідеміологія алергічних захворювань (АЗ) включає вивчення захворюваності, інвалідності, смертності, а також причин і факторів, які сприяють виникненню АЗ. Оскільки навіть серед фахівців є певне нерозуміння важливості цієї проблеми, відмітимо, що тільки реальна інформація про епідеміологічну ситуацію з АЗ може визначити і медичне, і соціальне їх значення, сформулювати певне відношення до АЗ у суспільстві, вплинути на забезпеченість відповідними фахівцями, діагностичними та лікувальними засобами, амбулаторними кабінетами, ліжковим фондом тощо.

Крім цього, важливим є і те, що рівень розповсюдженості АЗ характеризує імунітет населення, насамперед, схильність до формування гіперчутливих реакцій (Д.К.Новиков, 1990; Е.Ф.Чернушенко, 1992), по-друге - вплив неантропогенних і антропогенних факторів на людей, тобто, клімато-географічних і виробничих та урбаністських (С.С.Чукмаїтов, В.С.Мошкевич, 1990; Е.В.Войтова, 1991).

Слід розуміти, що реєстрація випадків звертання за медичною допомогою не відтворює стану розповсюдженості АЗ: з одного боку, зрозуміло, що до лікарів самостійно звертаються, головним чином, особи з вираженими проявами захворювань. Причому переважна більшість хворих, зважаючи на наявність лікарів-алергологів тільки у містах, звертається до лікарів широкого профілю (Т.А.Євсєєва, 1989; D.Hendrick, 1989), що через певні особливості вітчизняної статистики також призводить до неврахування істинної частоти АЗ. Працями А.В.Богової (1984), В.С.Мошкевича (1989), Б.М.Пухлика (1985) доведено, що розповсюдженість АЗ, яку встановлено при цілеспрямованому дослідженні (вона є близької до істинної) є у 6 - 10 разів вищою за ту, яка реєструється офіційно.

За нашими розрахунками недовиявлення різних форм АЗ в Україні є дуже значним - таблиця 1.

Таблиця 1

Співвідношення виявлених і невиявлених хворих на Україні

Форми АЗ	Співвідношення виявлених і невиявлених хворих
Бронхіальна астма	1 : 20 - 25
Алергічний риніт (обидві форми)	1 : 40 - 60
Атопічний дерматит	1: 30
Медикаментозна алергія	1: 1000

В цей же час в останні десятиріччя за кордоном були опубліковані дані, які свідчать, що темп поширення АЗ в світі стрімко зростає. Так, S.Dold (1991) свідчить, що розповсюдженість різних видів алергічного дерматиту у різних країнах коливається між 10 і 20%.

На думку А.Г.Чучаліна, Н.Ю.Сенкевича (1998), кожний п'ятий мешканець Землі страждає на АЗ, причому передують тут алергічний риніт і бронхіальна астма (БА), амплітуда частоти яких у різних країнах коливається, відповідно, між 4 - 32% і 0,5 - 30%, сполучення цих захворювань є у 5% населення.

Всі фахівці сходяться на тому, що найбільш розповсюдженою формою АЗ є алергічний риніт (АР). За останні десятиріччя частота АР (сезонного і цілорічного) у європейських країнах зросла і за даними останніх років подекуди досягає 20%. Є дані, що кількість хворих на АР в Європі наближається до 50 млн. чоловік.

За даними наших досліджень, якими в свій час було охоплено близько 100 тис. чол., у Вінницькій області за роки, що пройшли після аварії на ЧАЕС, частота АР зросла більш, ніж удвічі. Взагалі, ми підраховали, що темп зростання поширеності АЗ в Україні за рік складає 0,3%.

За кордоном (за матеріалами, наведеними А.З.Акопян (2000), частота бронхіальної астми (БА) серед дітей в більшості країн неухильно зростає. Так, у Фінляндії з 1977 по 1991 рік вона зросла з 1% до 2,8%, у Великій Британії з 1964 по 1994 роки - з 4,1% до 19,6%, у Швеції з 1979 по 1991 роки - з 2,5% по 5,7%, у Швейцарії з 1968 по 1981 роки - з 1,7% по 2,8%.

Голова комісії ЕААСІ (Європейської асоціації фахівців з алергії) професор Пол Ван Каувенберге (Бельгія) вважає, що до 2015 року половина мешканців Європи буде страждати від алергії.

Дуже важливим показником є своєчасність виявлення АЗ. Адже саме похідним від нього є інвалідність, смертність, низька ефективність лікування, зайві економічні витрати. Як вказують А.С.Лопатін зі співавт. (2000), в Росії лише 18% пацієнтів з сезонним АР направляється до фахівців на протязі року з початку захворювання, в 30% інтервал між появою симптомів і його виявленням складає 2 роки, в 43% - 3 роки, у 10% - більше 4 років. Наші дослідження свідчать про не кращу ситуацію в Україні.

2.Смертність від АЗ

Зростає не тільки захворюваність, але й смертність від АЗ. У офіційній статистиці і літературі ці дані чи відсутні, чи висвітлені недостатньо. Показник смертності від БА в Україні в останні роки коливається між 2,5 - 2,9 на 100000 населення, тобто є більш близьким, ніж захворюваність, до показників смертності в країнах, де загальна захворюваність на БА в десятки разів вища за офіційну в Україні. Так, у минулому десятиріччі показник смертності від БА на 100 тисяч мешканців у Бельгії склав 21,6, у Мексиці - 17,6, у США - 16,6. В Англії від БА у рік вмирало до 2 тисяч хворих (А.Tattersfield, 1991). У США смертність від БА у 1979 р. склала 0,9 на 100000 населення, тоді як у 1989 р. - 1,9 на 100000.

В останні роки смертність від БА в Канаді і США приблизно дорівнює такій в Україні. В Японії, незважаючи на значні зусилля по покращенню лікування БА, смертність від неї за останні 10 років не зменшилася і складає 1 - 2% (Т.Matsui,

М.Вабa, 1990). В Англії від БА у рік вмирало до 2 тисяч хворих (А.Тattersfield, 1991).

О.П.Вікторов (2003) наводить дані Всесвітньої охорони здоров'я про те, що від побічної дії медикаментозних препаратів (головним чином, від медикаментозної алергії) гине 0,01% хворих у хірургічних та 0,10% - в терапевтичних стаціонарах. В США від анафілактичного шоку реєструється до 500 випадків смерті у рік, причому Г.Лолор з співавт. (2000), вказують, що тільки від антибіотиків пеніцилінової групи в США вмирає до 300 людей в рік.

За даними А.С.Лопатіна, у колишньому СРСР реєструвався 1 смертельний випадок від анафілактичного шоку на 5 млн. населення, в Канаді – 4 – на 10 млн., в Німеччині – 79 випадків на 100000 чол. (Р.М.Хаїтов, 2002).

Відомо, що від інсектної алергії в США щорічно вмирає (за різними даними) від 30 до 120 чол. в рік. Описані випадки смерті від екзогенного алергічного альвеоліту, набряку Квінке.

На жаль, ми не уявляємо, скільки людей в Україні вмирає від анафілактичного шоку на медикаментозні препарати, від укусів комах, альвеолітів. До недосконалої статистики смертності додаються традиційні суб'єктивні фактори – корпоративна незацікавленість у оприлюдненні подібних випадків, свідоме і несвідоме їх приховування.

А оскільки на даних офіційної статистики "будується" відповідна медична служба, не дивно, чому в Україні настільки низькою залишається забезпеченість штатами лікарів - алергологів, відсутнє державне піклування про виробництво алергенів, обмаль потрібних вітчизняних медикаментозних засобів тощо. Та й приховування випадків смерті від медикаментозної алергії не дає змоги аналізувати їх причини, вчити на цих випадках медпрацівників тощо.

3.Економічні проблеми, що пов'язані з АЗ

Другим доводом є суттєвий економічний тягар внаслідок АЗ. Економічні збитки від АЗ є значними. Так, в США в 1974 році з цієї причини спеціально було створено Раду по соціальній економіці алергії. За даними Р.Патерсона та ін. (2000), у 1990 р. збитки від БА у США у рік склали 6,2 млрд. дол., в 1996 році в США витрати на лікування хворих на поліноз склали \$1,8 млрд. Є дані, що прямі витрати на лікування АР в Європі складають 1 - 1,5 млрд. євро у рік, непрямі - ще 1,5 - 2 млрд. євро (European Allergy White paper, 1997).

Річні витрати на безпосереднє лікування 1 хворого на БА в різних регіонах Росії в кінці минулого сторіччя коливалися в межах від \$255 - 372 - прямі витрати і 159 - 338 - непрямі витрати А.Г.Чучалін та ін. (2001).

Є також дані, що на лікування БА в світі йде 1% коштів від лікування всіх захворювань взагалі. Безумовно ми згодні, що сьогодні в Україні дійсно не витрачаються такі великі кошти на лікування АЗ, але вони оплачуються опосередковано здоров'ям хворих і такі збитки також можна вирахувати (це втрачений прибуток за рахунок тимчасової і стійкої непрацездатності, передчасної смерті хворих). Звісно, люди намагаються лікуватися від АЗ, але структура закупівлі відповідних медикаментів в Україні, в порівнянні з розвиненими країнами, є спотвореною. Так, для лікування АР беруть переважно дешеві деконгестанти типу

нафтизіну і дешеві антигістамінні препарати. Для лікування астми – дешеві бронхолітики. Є, звичайно, прошарок хворих, які лікуються за сучасними технологіями, але поки він є дуже незначним.

Існує низка причин, що обумовлює значні прямі та непрямі економічні витрати, пов'язані з АЗ:

- значна розповсюдженість АЗ;
- несвоєчасне їх виявлення;
- труднощі та помилки в лікуванні АЗ;
- численні ускладнення АЗ.

Якщо застосувати економічний аналіз, то, оскільки надійних статистичних даних щодо АЗ в Україні немає, можна використати наближені до істини розрахунки. За ними хворих на поліноз в Україні має бути приблизно 7%, на цілорічний риніт - 8%, на бронхіальну астму - 5%. Це, відповідно, 3,36; 3,84 і 2,4 млн. людей. Якщо перемножити ці цифри на мінімально потрібні кошти на лікування вищенаведених захворювань (це 100 грн. на сезонний, 400 - на цілорічний алергічний риніт, 1500 - на бронхіальну астму і 1000 на atopічний дерматит), то розрахункові річні витрати на безпосереднє лікування АЗ складуть 8,6 млрд. гривень. Реальність цих цифр (а тут враховані тільки витрати на ліки і не враховані витрати охорони здоров'я, соціальні виплати тощо) підтверджує, зокрема, те, що в США тільки на лікування полінозу в рік витрачається понад 1,5 млрд. доларів.

Тут доцільно зауважити, що якщо за рахунок скринінгу, який регламентується наказом МОЗ та АМН України № 127/18 від 02.04.2002, щорічно вдалося б своєчасно виявляти хоча б на 10% більше хворих на респіраторні АЗ, то це може зекономити хворим і державі щорічно на хворих на поліноз 11,2, на цілорічний риніт - 30,0, на бронхіальну астму - 58,8 млн. у.о. (всього 100 млн. у.о.). Безумовно, ці цифри є вельми умовними, але вони свідчать про безумовну економічну доцільність впровадження стратегії активного виявлення АЗ в Україні. Інший шлях - це шлях яким, на жаль, ми зараз ідемо: пізнє виявлення АЗ, неадекватне застосування фармакопрепаратів, високий рівень тимчасової і стійкої непрацездатності, зниження якості життя у більшості хворих тощо.

В той же час наша країна дуже небагато може протиставити проблемі АЗ. Так, в Україні, на відміну від переважної більшості розвинених країн, немає власного інституту алергології, майже немає профільних кафедр в медичних вузах, що, по-перше, обумовлює відсутність серйозних наукових досліджень в галузі алергології, з другого, - малу обізнаність лікарів загально лікувальної мережі з цієї проблеми. Низькою (для дорослих – 1 лікар-алерголог на 0,5 - 1 млн. мешканців) є забезпеченість фахівцями - алергологами. Раніше ми розраховали, що при наявній кількості хворих на АЗ і лікарів - алергологів, потрапити до фахівця хвора на АЗ дитина може 1 раз на 5 років, а дорослий – 1 раз на 12 років. Таким чином, з одного боку, ми маємо відносно малу кількість фахівців - алергологів, з іншого – недостатньо знайомимо з проблемами алергології лікарів широкого профілю, включаючи наш форпост – сімейних лікарів.

Напевне потрібні певні організаційні зміни у алергологічній службі, для чого обов'язково слід орієнтуватися на епідеміологічні показники поширеності алергічних захворювань.

1.4. Організація алергологічної служби в Україні

Алергологічна служба в нашій країні існує вже понад 40 років. Її створення слід ототожнювати з появою в областях алергологічних кабінетів, посад обласних (міських) алергологів. Були створені алергологічні кабінети (спочатку загальні - для дорослих і дітей), де-інде в обласних центрах - алергологічні відділення. В зв'язку з низькою забезпеченістю населення лікарями - алергологами, їх сконцентрованістю, головним чином, в обласних центрах, допомогу хворим на алергію надають в більшості лікарі загального профілю чи окремі "вузькі" фахівці (оториноларингологи, дерматологи).

За нашими спостереженнями, взагалі виявляється не більше 20% хворих на АЗ (а від цієї кількості своєчасно виявляється не більше 10 - 15%), що, на жаль, знижує перспективи наданням ним адекватної лікувальної допомоги.

Виходячи з існуючих у вітчизняній алергологічній службі проблем та недоліків, МОЗ України здійснює заходи для її удосконалення. Згідно спільного наказу МОЗ та АМН України (№ 127/18 від 02.04.2000 р.), починаючи з 2002 року, з метою наближення алергологічної допомоги до сільського населення, більш раннього та повного виявлення АЗ, в районних та міських лікарнях створюються пункти скринінгу АЗ, а в м.Києві, на базі провідних інститутів (Інститут отоларингології АМН України та Інститут фтизіатрії і пульмонології АМН України) – консультативні і методичні центри для таких хворих.



Рисунок 1. Організація алергологічної служби в Україні

Таким чином, створюються передумови для більш повного і своєчасного виявлення АЗ. Це, поряд з розвитком специфічної імунотерапії і фармакотерапії АЗ, що також є важливою функцією вищенаведених центрів, має сприяти розвитку алергологічної служби в Україні, покращенню надання спеціалізованої медичної допомоги населенню, її наближення до мешканців сіл і районів країни.

1.5. Питання класифікації АЗ

У світі і, зокрема, в країнах колишнього СРСР склалася уява про певне коло форм АЗ. Це АЗ, що переважно уражають органи дихання (алергічний риніт, поліноз, бронхіальна астма, екзогенний алергічний альвеоліт, еозинофільний інфільтрат), шкіру (різні види алергічного дерматиту, кропив'янка, харчова,

медикаментозна алергія) тощо. Якщо принципово підійти до цих груп АЗ, то деякі з них (бронхіальна астма) не завжди є АЗ, належність інших до АЗ є недостатньо доведеною (атопічний дерматит, еозинофільний інфільтрат), а частина (харчова, медикаментозна, інсектна алергія) – є синдромами, утвореними за етіологічною ознакою.

Згідно міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) до АЗ відносять деякі варіанти **бронхіальної астми** (атопічна, екзогенна, риніт із астмою, сінна лихоманка із астмою); **алергічний риніт**, спричинений пилюком рослин, сінна лихоманка, поліноз, інший сезонний алергічний риніт, інший алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, алергічний риніт, не уточнений; **еозинофільну астму** (синонім еозинофільного інфільтрату), хвороби легень, спричинені зовнішніми агентами; **атопічний дерматит, екзему** (дитяча гостра, хронічна), а також екзогенна і контактна; **контактний дерматит**, спричинений металами, клейкими речовинами, косметичними засобами, барвниками, лікарськими засобами, рослинами та харчовими продуктами при їх контакті зі шкірою, іншими хімічними речовинами.

Як видно з вищенаведеного, вітчизняний поділ АЗ на клінічні форми суттєво не відрізняється від прийнятого у світі, хоча й має певні недоліки. Це, звичайно, хвилює багатьох дослідників, які ставлять питання і обговорюють питання номенклатури АЗ (Paul Van Cauwenberge, 2001). В Україні останнім часом велика робота ведеться щодо впорядкування форм АЗ, утворення національних стандартів їх діагностики і лікування. Радикально ці питання напевне будуть вирішеними з переходом до страхової медицини.

Підсумовуючи вищенаведене, слід зауважити, що алергія перетворилася в глобальну проблему сучасності. Рівень і невпинне зростання АЗ зумовлюють розцінювати ситуацію з АЗ як епідемічну. У зв'язку з цим потрібні зусилля не тільки алергологів, оториноларингологів, але й інших фахівців, організаторів охорони здоров'я, громадськості для покращення ситуації щодо АЗ.

Резюме. Проблема АЗ є актуальною для всіх країн, зважаючи на значне поширення цих захворювань, значний соціальний та економічний тягар, що вони створюють для суспільства і окремих осіб. В Україні внаслідок значних змін, що відбулися з набуттям самостійності, потрібна реорганізація алергологічної служби, певні зміни у до- і післядипломній підготовці лікарів з алергології.

Розділ 2. МЕХАНІЗМИ, ПРИЧИНИ І ОБСТАВИНИ, ЩО СПРИЯЮТЬ ВИНИКНЕННЮ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

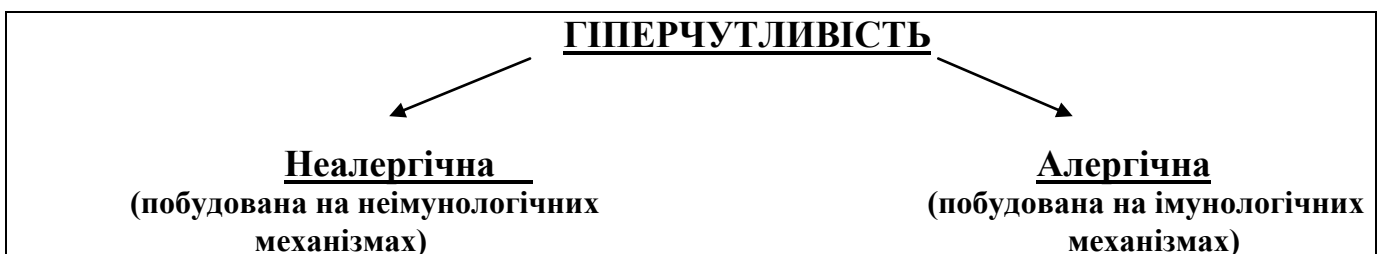
В цьому розділі ми розглянемо механізми формування гіперчутливих реакцій, які лежать в основі АЗ, безпосередні фактори, що їх викликають – алергени (АГ), а також висвітлимо інформацію про причини, що сприяють виникненню цих захворювань.

У перебігу алергічних реакцій умовно можна виділити 3 стадії: імунологічну, патохімічну та патофізіологічну (насправді ці стадії можуть збігатися в часі).

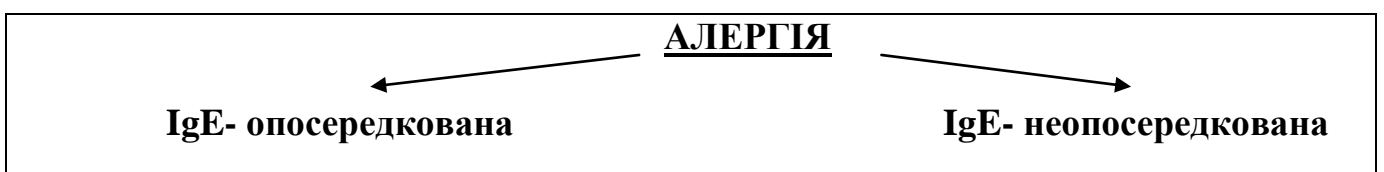
2.1. Імунологічна фаза АЗ

Слід вважати доведеним, що алергічні реакції є різновидністю імунологічних (тобто суто захисних), але їх принциповою відмінністю від перших є те, що вони супроводжуються ушкодженням власних органів і тканин. Так, якщо з позиції виду розглянути загибель від анафілактичного шоку тварини, яка має дефектні гени, що спрямовують імунну відповідь з нормергічної якості у гіперергічну, то таке явище можна вважати корисним для виду. Для організму є корисною фіксація мікробних антигенів у бар'єрних тканинах, зв'язування їх імунними комплексами, тобто, алергічні реакції мають риси, які дозволяють їх розглядати як захисні.

В той же час слід чітко розуміти, що до алергічних реакцій (АлР) відносяться тільки ті, в основі яких лежать імунні механізми. Тому у відповідності з "Офіційним заключенням проблемної комісії з номенклатури ЕААСІ (2001)", слід, по-перше, розрізняти види гіперчутливості:



Окрім цього, алергічна гіперчутливість, чи просто алергія, згідно визначення цієї комісії може бути:



Ще С.Pirquet було встановлено, що АлР поділяються на два типи: негайного і уповільненого типу. Але пізніше, Р.G.H.Gell, Р.R.A.Coombs (1962) довели існування 4 типів імунологічних (отже і алергічних) реакцій (пізніше було доведено п'ятий і шостий типи, але ці типи не є актуальними для алергічних реакцій). Алергічні реакції можуть мати перебіг за будь-яким із 4 типів (таблиця 2):

I тип — анафілактичні;

II тип — цитотоксичні;

III тип — імунокомплексні;

IV тип — гіперчутливість уповільненого типу.

ТИПИ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ (АлР)
(за P.G.H.Gell, P.R.A.Coombs, 1964)

<i>ТИП АлР</i>	<i>ІМУНОЛОГІЧНИЙ МЕХАНІЗМ</i>	<i>МЕДІАТОРИ АЛЕРГІЇ</i>	<i>КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ</i>
1 (анафілактичний, реагіновий)	АГ + антитіла класів IgE, IgG, фіксовані на гістіоцитах, опасистих і, можливо, деяких інших клітинах	Гістамін, еозинофільний хемотаксичний фактор анафілаксії тощо	Риніт, кон'юнктивіт, бронхіальна астма, кропив'янка, atopічний дерматит, анафілактичний шок
2 (цитотоксичний чи цитолітичний)	Антитіла класів IgG, IgM взаємодіють з антигенами клітинних мембран чи сорбованих на них АГ за рахунок чого активізується система комплементу	Фрагменти комплементу, супероксидний аніон-радикал тощо	Гемотрансфузійні реакції, лейкопенія, агранулоцитоз тощо
3 (імунокомплексний, тип Артюса)	Взаємодія АГ з антитілами класів IgG, IgM з утворенням розчинних імуних комплексів, активацією комплементу, агрегацією тромбоцитів та ушкодженням тканин	Комплемент, лізосомальні ферменти, супероксидний аніон-радикал тощо	Хвороби імуних комплексів, альвеоліти, сироваткова хвороба тощо
4 (уповільнений, гіперчутливість уповільненого типу)	Взаємодія презентованих на макрофазі АГ з сенсibiliзованими Т-лімфоцитами	Лімфокіни	Контактний дерматит, деякі види екземи

1 тип. Анафілактичні реакції. АЗ, які ми висвітлюємо в подальших розділах, базуються на реакціях гіперчутливості саме цього типу. Тому на його поясненні ми зупинимся детальніше нижче.

2 тип. Цитотоксичні реакції. Вони зумовлені антитілами, що є адсорбованими на поверхні клітин, або безпосередньо з антигенами цих поверхонь. При цьому комплексом антиген + антитіло активується комплемент і фрагменти останнього викликають ушкодження мембрани і лізис клітин. Цей тип лежить в основі таких алергічних реакцій, як тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія (агранулоцитоз),

3 тип. Імунокомплексні реакції (ІКР). В даному випадку алергени взаємодіють з антитілами у рідинних системах, внаслідок чого утворюються циркулюючі імуні комплекси, які активують комплемент і ведуть до агрегації тромбоцитів. Усе це призводить до активації ферментів, клітинної інфільтрації, ушкодженню судинної стінки, тромбозу судин, некрозу тканин тощо. Прикладами

таких реакцій може бути феномен Артюса, алергічний міокардит, нефрит, гепатит тощо.

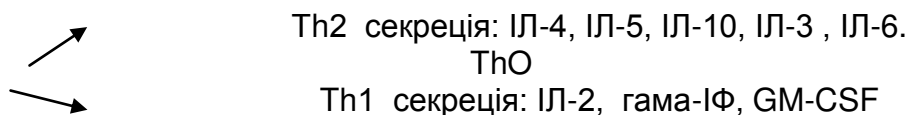
4 тип. Реакції гіперчутливості уповільненого типу. Вони розвиваються через 24 - 48 годин після повторного контакту алергену з сенсibiliзованими Т-лімфоцитами. Внаслідок цього відбувається виділення медіаторів - лімфокінів, що залучають у зону алергічної реакції різноманітні клітини. Розвиваються клітинна інфільтрація і алергічна запальна реакція. Найяскравішим клінічним прикладом такої реакції є контактний дерматит.

Згідно сучасних поглядів алергія чи алергічна реакція (АлР) – це результат неадекватної імунної відповіді на повторне потрапляння до організму певних агентів, наслідком чого є порушення функціонування органів, окремих систем чи всього організму, що супроводжується ушкодженням власних тканин.

Чужерідна речовина (а відносно того „своє” воно чи „не своє” рішення приймають клітини імунної системи (ІС) може бути **імуногеном** чи **алергеном (АГ)**. Такий поділ залежить від того, яку реакцію ІС ця речовина викликає – суто захисну, адекватну, чи також захисну, але неадекватну.

Однак, особливим станом, який “забезпечує” виникнення гіперчутливих реакцій, тобто, на базі яких формуються алергічні захворювання (АЗ), у певній категорії осіб є стан атопії.

Як вказує Ю.М.Хопкін (1999), атопія є порушенням імунітету, при якому активовані механізми системи Т-хелперів типу Th2, які призводять до надмірної продукції ІgЕ. Якщо у осіб з нормальним функціонуванням ІС на антигенний подразник активуються механізми системи Т-хелперів типу Th1 і продукуються антитіла класів ІgМ, ІgG, гама-інтерферон і рівень ІL-4 є низьким, то у осіб з атопією закладаються основи для майбутніх АЗ тощо.



Є підстави вважати, що захворювання в ранньому дитячому віці на інфекційні хвороби, інфікування туберкульозом сприяють переключенню імунної відповіді на тип Th1 хелперів. І, навпаки, медичні протиінфекційні заходи (вакцинація, хіміотерапія) сприяють зростанню випадків АЗ.

Етап сенсibiliзації. Пройшовши через слизові оболонки дихальних шляхів АГ захоплюється макрофагами, В-лімфоцитами і після певної трансформації (процесингу) „завантажується” до пептидсполучних борозен клітин головного комплексу гістосумісності. В подальшому він презентується лімфоцитам -хелперам.

Не стільки в залежності від характеру АГ, скільки від особливостей ІС, може залежати характер наступної імунної відповіді. Зараз є досить доказів того, що АР виникають, головним чином, в двох випадках:

- А) у осіб з атопією;
- Б) при значних кількостях АГ.

При взаємодії з Th2-хелперами, як видно з вищенаведеного, починає продукуватися низка цитокінів, серед яких найважливішими є ІL-3; ІL-4; ІL-5. Внаслідок цього відповідні В-лімфоцити перетворюються у плазматичні клітини, що продукують ІgЕ (в меншій мірі - ІgG4), збільшується кількість опасистих клітин чи

базофілів крові і на їх поверхні значно зростає кількість рецепторів до Fc-фрагменту IgE. “Активізуються” також еозинофіли, на їх поверхні з’являються молекули адгезії.

Таблиця 3

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНТЕРЛЕЙКІНИ, ЩО МАЮТЬ НАЙБІЛЬШЕ
ВІДНОШЕННЯ ДО АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

ІНТЕРЛЕЙКІНИ (ІЛ)	ФУНКЦІЯ
ІЛ – 1	Грає пускову роль у індукуванні імунної відповіді, клітинній кооперації, продукуванні ІЛ2. Посилює проліферацію Вл і продукування антитіл
ІЛ – 2	Індукує проліферацію Тл, визрівання цитотоксичних Тл, проліферацію та диференціювання Вл, посилює функцію природних кілерів, моноцитів, стимулює продукцію гама-інтерферону, ІЛ-6, ІЛ-8
ІЛ – 3	Посилює функцію нейтрофілів, еритроцитів
ІЛ – 4	Сприяє продукції гістиоцитів, посилює проліферацію Вл, підвищує експресію до Fc-фрагменту IgE, молекул головного комплексу гітосумісності 2 класу на Вл та макрофагах, є антагоністом гама-інтерферону, пригнічує продукування ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, пригнічує цитотоксичну активність Тл, макрофагів
ІЛ – 5	Індукує диференціювання, активацію та хемотаксис еозинофілів, підвищує їх життєздатність, посилює проліферацію та диференціювання Вл, підвищує продукцію IgE та експресію рецептору до нього на еозинофілах
ІЛ – 6	Посилює продукцію білків гострої фази, індукує лихоманку, диференціювання Вл та продукування антитіл, диференціювання стовбурових клітин
ІЛ – 8	Фактор хемотаксису нейтрофілів
ІЛ – 10	Пригнічує функцію Th1, Е-клітин, моноцитів, посилює проліферацію Вл та тканинних базофілів
ІЛ – 13	Підвищує синтез ІЛ-4 та посилює всі його ефекти: кількість Вл, синтез IgE та IgG, підвищує експресію до Fc-фрагменту IgE, молекул головного комплексу гітосумісності 2 класу на Вл та макрофагах, пригнічує продукування макрофагами та моноцитами прозапальних цитокінів
GM – CSF	Гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор, що посилює зростання, диференціювання та активацію зрілих, незрілих гранулоцитів і моноцитів

Етап гострої фази АлР 1 типу. При повторному надходженні цього ж АГ він зв’язується з напрацьованими саме до нього (специфічними) IgE-антитілами. При цьому опасисті клітини чи базофіли (їх інколи називають “клітинами-мішенями першого порядку”) дегранулюються, вивільняються їх медіатори, що викликають відомі клінічні прояви алергії (чхання, свербіж носа, очей, або бронхоспазм, набряк слизових оболонок бронхіол – в залежності від того, на який “території” розвивається ця реакція).

Етап пізньої фази АлР 1 типу. Його “забезпечують” головним чином еозинофіли, які під впливом ІЛ-3, ІЛ-5 виділяють також низку медіаторів, за рахунок яких розвивається клітинне запалення, гіперсекреція слизу, бронхоспазм. Медіатори цих реакцій наведено у таблиці 4.

Отже, виділення медіаторів АлР і знаменує собою **патохімічну фазу** АлР.

Дія медіаторів на відповідні рецептори і клітини (їх ще називають „клітинами-мішенями” другого порядку) і є **патофізіологічною фазою** АлР.

Таблиця 4

ОСНОВНІ МЕДІАТОРИ АлР 1 ТИПУ ТА ЇХ КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ

Медіатор	Ефект	
	Патофізіологічний	Клінічний
Гістамін	Скорочення гладких м’язів бронхів, набряк слизових оболонок, гіперсекреція, зниження тонуса судин і підвищення їх просякання, скорочення гладкої мускулатури ШКТ	Бронхоспазм, закладеність і виділення із носа, підвищене виділення харкотиння, чхання, гіперемія шкіри, колапс, блювання, пронос
Калікреїн	Зниження тонуса судин, підвищення їх просякання	Зниження артеріального тиску
Гепарін	Зв’язування гістаміну та нейтральних протеаз	Антигістамінні ефекти
Еозинофільний хемотаксичний фактор	Залучення еозинофілів до зони АлР	
Нейтрофільний хемотаксичний фактор	Залучення нейтрофілів до зони АлР	
Триптаза, хімаза	Розщеплення С3-комплемента, активація факторів згортання крові	Пошкодження базальної мембрани клітин, просякнення судин (прозапальна дія)
	Медіатори, що утворюються в процесі АлР	
Фактор активації тромбоцитів (ФАТ)	Викид тромбоцитами гістаміну та серотоніну	Спазм гладких м’язів, підвищення просякнення судин
Лейкотрієни В4, С4, Д4, Е4	Фактори активації та хемотаксису лейкоцитів, стимуляція запалення	Спазм гладких м’язів, судин та бронхів (включаючи крупні), секреція слизу,

		підвищення просякнення судин
Простагландини D2, I2, E2, F2a	Скорочення гладких м'язів, вихід лімфоцитів, моноцитів, лімфоцитів з судинного русла, стимуляція запалення, хемотаксис	Бронхоспазм, підвищення артеріального тиску
Катіонні білки		Спазм бронхів
Пероксидаза		Пошкодження епітелію
Тромбоксан А	Скорочення гладких м'язів	Бронхоспазм, підвищення артеріального тиску
Аденозин	Посилення дегрануляції опасистих клітин, що обумовлене реакцією антиген + антитіло	Бронхоспазм

2.2. Алергени

Безпосередньою причиною АЗ є дія алергенів (АГ). АГ називають антигени і гаптени (неповноцінні АГ), що можуть викликати процеси сенсibilізації і, на певному етапі, алергічні реакції. Екзоалергени поділяються на неінфекційні та інфекційні АГ. До перших відносяться: пилкові, харчові, побутові, епідермальні, інсектні та хімічні. До других – бактеріальні, грибові, вірусні, а також паразитарні.

Хімічна структура АГ досліджується і хоча будова більшості АГ ще невідома, скажімо, для АГ кліща домашнього пилу встановлено послідовність ДНК, у інших – послідовність амінокислот і фізико-хімічні характеристики. При очищенні АГ застосовують біологічні, хімічні і імунологічні методи. Він включає різні варіанти колонкової хроматографії, застосування сучасних імунологічних методів з моноклональними антитілами, методів молекулярної біології та генної інженерії для синтезу різних білків.

2.2.1. Аероалергени. Це – частки, що знаходяться у повітрі і можуть у сенсibilізованих осіб викликати АлР з боку органів дихання, кон'юнктиви, шкіри. Вони позначаються згідно номенклатури Підкомітету Міжнародної спілки медичних товариств таким чином: перші три літери означають рід, наступна за ним літера – вид, а арабські літери – порядок відкриття. Так, *Amb a 1* означає перший з очищених АГ, отриманих із *Ambrosia artemisifolia*.

Пилкові алергени - є найбільш численними: за даними літератури в даний час нараховується біля 100 тисяч видів пилових АГ.

Виділяють наступні групи пилових АГ:

1. *Злакових трав*: тимофіївки, ежі збірної, лисохвісту, пирію, вівсяниці тощо;
2. *Культурних злаків*: вівса, пшениці, ячменю, жита, кукурудзи;
3. *Рослин, що культивуються*: цукрового буряка, конюшини, щавлю, соняшнику тощо;

4. *Дерев:* дуба, клена, вільхи, ліщини, берези, тополі, сосни, ялини, липи тощо;
5. *Бур'янів:* кульбаби, амброзії, подорожника, кропиви, полину, лободи тощо;
6. *Фруктових дерев:* яблуні, вишні, груші тощо;
7. *Садових квітів:* маргариток, троянд, тюльпанів, нарцисів, лілей тощо.

Спеціальними дослідженнями доведено, що етіологічним фактором алергії можуть бути лише частки рослин, які містять їх антигенний матеріал (а не їх ароматичні сполуки або олії, на які можливі неіммунні реакції). Це, головним чином, пилок рослин. Однак визначено, що фактори, які містять АГ, в менших кількостях є і в інших частинах рослин. Але як алергенна рослина може розглядатися, згідно постулатів Томмена (Thommen) при умові, що:

1) Продукування пилку є значним (за Yeager, 1986, 1 колос жита дає 4,2 млн. зернин пилку, а 1 рослина амброзії - до 1 біліону зернин пилку). Для розвитку захворювання людина повинна вдихнути не менше як 500 зернин пилку, тобто, його концентрація повинна бути не менш як 25 зернин на 1 м³ повітря. У той же час ентомофільні рослини (квіти, фруктові дерева) продукують малу кількість пилку, до того ж ще й клейкого.

2) Пилок повинен мати достатню летючість. Пилок рослин можна вловити на висоті до 2 км й на величезних відстанях від місця росту рослин, що його продукують.

3) Рослини повинні широко культивуватися. В зв'язку з цим зрозуміло, чому в зоні України найбільш часто алергію викликають злакові, бур'яни та лугові рослини.

4) Пилок рослин повинен бути достатньо імуногенним. Доведено, що частки з молекулярною масою менш як 5000 дальтон не розпізнаються імуною системою, а з масою, більшою 40000 дальтон - практично не адсорбуються на слизовій оболонці носу. У зв'язку з цим виділяють групи рослин, пилок яких має найбільш виражені сенсibiliзуючі властивості (найбільш виражені подібні властивості має пилок з молекулярною масою 38000 дальтон). Алергенна активність пов'язана з білковою частиною клітини пилку. Доведено, що зерна пилку можуть проникати через слизову оболонку носу вже через 30 секунд після їх викиду в атмосферу.

Як вказує В.А.Фрадкін (1990), до пилку рослин з найбільш вираженими алергенними властивостями слід віднести пилок, що містить сапоніни, прості аміни, прості алкалоїди: лободові (*Chenopodiaceae*), щирицеві (*Amaranthaceae*), ефірні олії (розові (*Rosaceae*), айстрові (*Asteraceae*)); велику кількість білку: букові (*Fagaceae*), тонконогоцвітні (*Poales*)).

Європейські представники Інтернаціональної Асоціації Аеробіології у "Рекомендаціях з методології повітряного моніторингу пилку, що виконується постійно" (Mandrioli R. et. al, 1995) радять в умовах Європи проводити обов'язкову верифікацію алергенного пилку родів *Alnus*, *Corylus*, *Betula*, *Olea*, представників родин *Cupressaceae* / *Taxaceae*, *Poaceae* (в тому числі - *Cerealia*), *Urticaceae*, *Artemisia*, *Ambrosia*. Крім того, рекомендується реєструвати пилок родів: *Fraxinus* (ясен), *Platanus* (платан), *Pinus* (сосна), *Quercus* (дуб), *Castanea* (каштан), *Rumex* (щавель), *Plantago* (подорожник), *Chenopodiaceae* / *Amaranthaceae*.

Більшість з вищеперерахованих рослин розповсюджені і на території України, окрім *Pellitory*, *Cerealia*, деяких із названих видів амброзії.

Дуже важливою проблемою на даний час є зміна природних екзоалергенів під впливом факторів довкілля. На думку Б.Т.Величковського (1991), АЗ розвивається у результаті поєднаної дії на організм антигенів та ксенобіотиків. Встановлена можливість посилення пилкової алергії під впливом речовин, які містяться у атмосферному повітрі: амміаку, хлору, фтору, оксигенових радикалів, сульфідів, нітратів, продуктів згорання дизельного палива та ін. (D.Kraft et O.Sehluer, 1993; Urbanek R., 1993). Більш того, забруднення навколишнього середовища подовжує терміни полінації рослин та змінює антигенну структуру пилку (В.Н.Кобзарь, 1994; Р.М. Альошина, 1995; О.Шайнер, 1995; Urbanec R., 1993). Behrendt Н. із співавт. (1993) показали, що забруднення повітря впливає як на морфологічну структуру пилкових зерен грястиці збірної (*Dactylis glomerata*), так і збільшує вміст алергізуючого білку у пилку. Аналогічні морфологічні та біохімічні зміни пилку берези й грястиці збірної спостерігали Н.Кобзарь із співавт. (1994) при його опроміненні УФ-променями, обробці тютюновим димом та бензпіреном, внаслідок чого посилювались алергенні властивості пилку. Schinko Н.А.Е. (1993) виявив ефект синергізму всіх типів АГ. Доведена підвищена здатність забрудненого пилку індукувати сенсibiliзацію та підвищувати реактивність слизової носу і бронхів (Rund-Weeke E., 1989). Фітотоксиканти також збільшують життєздатність пилку бур'янів та у поєднанні з її підвищеною концентрацією в атмосфері сприяють зростанню АЗ у населення промислових регіонів. Як вказує Р.М.Альошина (1995), господарське освоєння нових територій призвело до порушення природних ландшафтів, скороченню ареалів видів, що там існували, широкому розповсюдженню супутніх людині рослин: бур'янів та рудеральних (трав смітників) трав. До рудеральних рослин належить лутига (*Atriplex*), ячмінь (*Hordeum*), тонконіг (*Poa*), бромус (*Bromus*), райграс (*Arrhenatherum*), відомі своїми алергенними властивостями. Більш того, з'явилися дослідження про підвищену чутливість до тих рослин, до яких раніше вона не відмічалася. Так, С.Н.Беляєва (1994) відмічає алергічні реакції на пилок кіпарису, який був завезений до Криму та широко використовується для озеленення територій лікувально-оздоровчих закладів міста Ялти.

У всьому світі існує розуміння щодо потреби в інформації про календар пилкування рослин і спороутворення грибів, структуру пилку і спорів тощо. Цими та іншими питаннями займається наука **аеропалінологія**, яка в Україні є практично нерозвиненою (В.Д.Саницький, 1998, В.В.Родинкова, 2002). У світі методика проведення аеропалінологічних досліджень, а саме - збирання та підрахунку пилкових зерен, які знаходяться у повітрі, - впроваджувалась в Сполучених Штатах Америки з 1916 року, а у Великобританії - з 1942 року (European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), 1994).

Вченими європейських країн, зокрема Австрії, Фінляндії, Франції, Нідерландів, Іспанії, Швеції, Великобританії, Італії, Польщі, Німеччини до цього часу зроблений чималий внесок у питання створення загальноєвропейської сітки аеропалінологічного моніторингу (Emberlin J., 1999; Gallop R., 1997; Stach A., 1997; Rapiejko P. 1996 ; Malea M., Soler M., Charpin H., 1973; Hodal L., 1997). В цих та

інших країнах Європи та Америки, а також в їх окремих містах, були інтенсифіковані старі та розроблені нові підходи до проблеми визначення видового спектру пилку алергенних рослин окремого регіону, складені сезонні карти розповсюдження пилку різних родів рослин, визначений ступінь алергенності багатьох з цих рослин, розроблені нові методики збирання та обробки пилкових зерен (Gamal E.G., 1998; Benninghoff W.S., 1991; Bolick M.R., 1998), складені кольорові електронні атласи пилку рослин різних родів (Salvi S., Krishna M.T., Mandrioli R. et. al., 1995; Holgate S.T., 1997) тощо.

Таким чином, аналіз доступних літературних даних свідчить про те, що аеропалінологічні дослідження є важливими для точної діагностики причин виникнення АЗ. Поглиблені пошуки в медичних архівах дозволили встановити, що понад 60 років тому в Україні здійснювалася довготермінова програма розвитку аеропалінологічних досліджень під керівництвом професора Д.К.Зерова. Ці дослідження включали регулярне, широке вивчення пилку та спорів, розповсюджених у повітрі степової зони (заповідний Хомутовський степ, Миколаївські неорані землі), Києва та Українських Карпат. На жаль, лише невелика частина програми досліджень степової зони була виконана. (Savitsky V., 1997).

Дослідження алергологами структури пилкової сенсibiliзації в Україні також є поодинокими (Б.М.Пухлик, 1985; Б.Ф.Гохштейн, 1986; Р.М.Альошина, 1995, Е.М.Синєв, 1998; С.М.Пухлик, 1999). Але навіть вони свідчать, що у різних клімато-географічних зонах структура полінозів суттєво різниться. Так, у Вінницькій області провідними "причинними" АГ є представники родини Злакових, тоді як у Луганській області - родини Айстрових (полин - *Artemisia*) і Лободові (лутига - *Atriplex*).

У зв'язку з вищенаведеним, зрозуміло, що існує нагальна потреба у розвитку аеропалінологічних досліджень в Україні, вивченні структури не тільки пилку, але й пилкової сенсibiliзації тощо. Кожна велика країна повинна мати не тільки взагалі власні, але й навіть регіональні АГ (В.В.Родинкова, 2002).

В різних країнах світу головними причинами полінозу, виходячи з доступних літературних даних, є пилок таких рослин:

А) пилок дерев – в Іспанії, Італії, Франції, Фінляндії, Японії; з країн СНД – в Грузії, Азербайджані, Прибалтійських країнах.

Б) пилок бур'янів – в США; з країн СНД – в Туркменістані, Казахстані, Киргизстані

В) пилок лугових трав – в Чехії; з країн СНД – в Білорусі.

Інформація про структуру пилкування рослин в Україні наведено у розділі 5.

2.2.2. Харчові алергени. Ними можуть бути продукти харчування або речовини, що утворюються при їх переварюванні, кулінарній обробці, тривалому зберіганні. Вважають, що найбільш вираженою алергенною активністю володіють харчові продукти білкового походження (тваринні і рослинні білки). Жири, вуглеводи, мікроелементи частіше викликають хибноалергічні реакції. До найбільш поширених харчових АГ відносяться: кава, какао, шоколад, цитрусові, полуниця, суниця, яйця, м'ясо тварин і птахів, мед, риба, ікра, краби, раки, молоко, морква, буряк, томати, гречана крупа, злаки (жито, пшениця, пшоно, рис, кукурудза), бобові, горіхи.

Молоко. Найбільш вираженими алергенними властивостями володіє коров'яче молоко. При алергії до молока можливі алергічні реакції і на продукти, до складу яких воно входить (наприклад, на макаронні, кондитерські вироби і т.п.). Підвищення жирності молока і відсоткового вмісту білка збільшує алергенні властивості молока. Моноалергія до молока спостерігається рідко. Про перехресні алергічні реакції на білки коров'ячого і козячого молока думки вчених суперечливі.

Яйця. У структурі харчової алергії реакції на яйця займають важливе місце як по частоті реєстрації, так і по важкості клінічних проявів. Алергічні реакції індукуються яйцями різних птахів, однак, на практиці, частіше усього спостерігається алергія до курячих яєць. Алергенність яєць визначається білком, до складу якого входять, принаймні, чотири алергени: *овальбумін*, *овомукоїд*, *кональбумін*, *лізоцим*. Алергічні реакції можуть розвиватися і на продукти, до складу яких входять яйця: майонез, соуси, кондитерські вироби, деякі макаронні вироби тощо.

Варто пам'ятати про можливість розвитку алергічних реакцій при проведенні щеплень вакцинами, що містять домішки тканин курячого ембріона або різних частин плодового яйця (наприклад, щеплення проти грипу, кліщового енцефаліту, жовтої лихоманки й ін.).

Риба і рибні продукти. Риба так само, як молоко і яйця, відноситься до найбільш поширених і важливих харчових АГ, здатних викликати алергічні реакції різного ступеня важкості: від місцевих, шкірних, до важкого анафілактичного шоку зі смертельним наслідком.

Риба містить безліч антигенів, що володіють вираженою алергізуючою активністю. Багато АГ риби термостабільні, у зв'язку з чим часті алергічні реакції як на сиру, так і на варену, і смажену рибу. Нерідко алергія до риби сполучається з підвищеною чутливістю до раків, крабів, креветок і продуктів, виготовлених із них. Більше інших вивчено АГ, що виділений із тріски. Він стійкий до нагрівання (термостабільний), до впливу ферментів і міститься переважно в білому м'ясі риби.

У паровому дистилаті, що утворюється при варці риби, було виявлено АГ, що одержав назву М-антигену. До нього чутливі 10 % усіх хворих з алергією до рибних продуктів. При алергії до М-антигену алергічна реакція виникає не тільки при вживанні риби і рибних продуктів, але навіть при вдиханні пари, яка виділяється при їх готуванні.

М'ясо. Алергічні реакції на м'ясо відзначаються значно рідше, ніж на рибу, що пояснюється денатурацією їх білків і фізико-хімічних змін, що відбуваються при

термічній обробці. Можливий розвиток перехресних алергічних реакцій на м'ясо різних видів тварин і птахів. Наприклад, алергічна реакція на м'ясо кроля може сполучитися з алергією до курячого або іншого м'яса.

Варто враховувати і можливість розвитку перехресних алергічних реакцій на м'ясо тварин і сироваткові препарати, отримані від цих видів тварин (наприклад, на конячу, бичачу протидифтерійну сироватки, що використовуються з лікувальною і діагностичною метою).

Зернові продукти — один із частих харчових АГ рослинного походження, алергенність яких пов'язана з білками, що входять до їх складу (наприклад, глютен, проламін і ін.). З білків пшеничного борошна виділено до 40 АГ, здатних викликати алергію у людини (*альбумін, глобулін, гліадін* і ін.). Пшениця — один із найважливіших харчових АГ серед злакових культур.

Овочі і фрукти. Алергічні реакції на фрукти можуть носити перехресний характер. Так, у хворих на поліноз (алергія до пилку рослин) можлива алергія на фрукти, що мають загальні алергенні структури з пилком відповідних дерев.

Алергія до фруктів частіше виявляється у вигляді непереносимості якогось одного виду плодів, однак вона може бути і полівалентною: наприклад, непереносимість різних сортів яблук, цитрусових, суниці і т.п.

Алергія до овочів може бути самотійним проявом або сполучитися з іншими АЗ. Так, у хворих на поліноз часто відзначається підвищена чутливість до моркви. Можлива алергія одночасно до декількох видів овочів. Більшість АГ, що входять до складу овочів і фруктів, термолабільні і при нагріванні (кип'ятінні) втрачають свою алергенну активність.

Бобові, горіхи тощо. Раніше вважалося, що алергія до бобових (горох, квасоля, соя й ін.) зустрічається відносно рідко. Однак останнім часом споживання цих продуктів зросло, а внаслідок цього — і їх значення як причини харчової алергії.

У країнах, де широко використовується в харчуванні соя і продукти з неї (молоко, масло, борошно і т.д.), алергічні реакції на сою описуються досить часто.

Вираженими алергенними властивостями володіють гриби, горіхи. При алергії до горіхів можуть розвиватися важкі алергічні реакції на харчові продукти і вироби, до складу яких горіхи входять навіть у слідових кількостях (горіхове масло, косметичні засоби, що містять похідні горіхів, — креми, мазі, лосьйони і т.д.).

Варто пам'ятати, що при прямій алергії до кави і какао можливі перехресні реакції до інших бобових (квасоля, горох, сочевиця і т.д.).

2.2.3. Побутові алергени. До них відносяться, головним чином, АГ домашнього пилу, пір'я подушок, бібліотечного пилу. Провідним побутовим алергеном є АГ домашнього пилу. Є дані, що пил, який зібрано з різних регіонів і навіть з різних домівок може суттєво відрізнитися за своїми антигенними властивостями. В Україні, за даними М.М.Коваленко зі співавт. (1987), сенсibilізація до АГ домашнього пилу, як причинний фактор БА має місце в 60 % випадків. Як вказує Геген В. (1994), в порядку важливості для виникнення побутової сенсibilізації у складі домашнього пилу має місце такий розподіл: кліщі домашнього пилу, епідерміс домашніх тварин, цвілеві гриби і комахи.

За даними Інституту імунології (Росія), на алергію до домашнього пилу страждають 80 % хворих з БА, 11 % хворих кропив'янкою і 46 % хворих АР і кон'юнктивітом.

Основна роль в алергізуючій активності домашнього пилу належить мікрокліщам роду *Dermatophagoides pteronyssinus*, що одержали назву "постільних" кліщів. Кліщі, що знаходяться в домашньому пилу, харчуються лусочками епідерміса, цвілевими грибами, частками їжі й іншими органічними продуктами.

Найбільше розповсюдження мають кліщі *D.pteronyssimus* и *D.farinae*, які складають до 90 % акарофауни у приміщеннях (Р.К.Єрмекова з співавт., 1989; М.Д.Сарман et al., 1989). Зараз зареєстровано 36 видів кліщів домашнього пилу (Р.Л.Вайцекаускайте та ін., 1986; М.Д.Сарман et al., 1989). В 1 г домашнього пилу може знаходитися до декілька тисяч осіб кліщів (В.А.Фрадкін, 1990), але вже наявність навіть 100 - 500 кліщів може викликати сенсibilізацію до них людини (Harvey P., May R., 1990). Для їх життєдіяльності необхідна вологість у межах 70—80% при температурі 20—25°C і кисень. Важливо пам'ятати, що для розвитку алергії мають значення як живі, так і неживі кліщі, а також продукти їх життєдіяльності. В організм кліщі потрапляють інгаляційним шляхом (при вдиху).

Відомо також, що до складу домашнього пилу часто входять також шерсть та луна домашніх тварин, а також гризунів.

У хворих на БА, які мешкають в незадовільних побутових умовах, специфічні IgE антитіла до АГ шерсть мишей та щурів виявляються в 19 % - 24 % випадків, відповідно (В.Канг, J.Канг, 1989).

Доведено значну сенсibilізуючу роль пір'я хатніх птахів, які використовуються для набивання подушок та пірин (А.А.Потьомкіна, 1984, Е.М.Синєв, 1997), причому найбільшу антигенну активність має пір'я гусей. Частота сенсibilізації до АГ пір'я у хворих на БА коливається від 5 до 60 % (А.В.Богова, 1984; А.А.Потьомкіна, 1984), причому часто має місце перехресна чутливість між АГ з пір'я і домашнього пилу.

На думку багатьох авторів до побутових АГ слід відносити і деякі види АГ мікрогрибів (див. нижче).

У останні роки як вітчизняними, так і закордонними дослідниками, доведена важлива роль тарганів у розвитку алергічних реакцій. Частки їх тіла, яєць і продуктів життєдіяльності теж входять до складу домашнього пилу. Антитіла до АГ американського таргану виявляються у 68 – 76 % осіб з побутовою сенсibilізацією (Kang В. et al., 1989; Sperber К. et al., 1993). Сенсibilізуючі

властивості таргана *Blatella German*, який є розповсюдженим в Європі, є вищими, ніж тарганів, що живуть у Америці і країнах Сходу (P.G.Rhichman et al., 1984; M.D.Chapman et al., 1989; Kang B., et al., 1989).

2.2.4.Епідермальні алергени . Вони можуть входити до складу домашнього пилу і мати самостійне значення в розвитку клінічної картини АЗ. До них відносяться: лупа людини, коня, свині; вовна собаки, кішки, кроля, морської свинки, миші, вівці, кози тощо.

Особливо важливе питання про алергію до епідермальних АГ для осіб, які постійно працюють із тваринами і птахами, зоотехників, працівників віварію, лаборантів і науковців, що мають постійний контакт з тваринами тощо. Сама шерсть тварин не має суттєвого алергенного значення. Але виражену активність мають прикріплені до шерсті частки слини та епідермісу тварин (лупа). Має значення як АГ також сеча гризунів.

Частота алергії до домашніх тварин коливається від 1 до 4% у дорослих і складає до 11% у дітей. Частіше усього зустрічається підвищена чутливість до вовни собак і кішок. Є дані про більшу алергізуючу активність слини кішок і собак у порівнянні з їх вовною. У кішок головне джерело АГ – слина, сальні залози шкіри. Коти, на відміну від кішок, виділяють АГ також с сечею і вони є більш алергенними, ніж кішки. Навіть при видаленні кішки з приміщення, АГ присутні у ньому до 24 тижнів.

АГ собак знайдені у лупі, слині, сечі і сироватці. У різних порід собак різна алергенність. Має значення те, чи собак вигулюють, миють.

Лупа коня має також суттєве значення, бо кінське волосся використовують при виготовленні матрасів, войлоку, коврів. Слід пам'ятати про сироватки, які готують при гіперсенсібілізації коней.

Хутро овець, кіз, тканини з вовни – все це робить важливим питання алергії до них. Миші та щурі мають значення у домішках, де вільно живуть ці тварини.

Епідермальні АГ потрапляють в організм різними шляхами: інгаляційним, контактним (при поглажданні) тощо. Розвиток АлР на епідермальні АГ є можливим не тільки при безпосередньому контакті людини з тваринами, але й при зіткненні з різними виробами (пухові і пір'яні ковдри, одяг із хутра тощо).

2.2.5.Інсектні алергени. Це - АГ комах, що знаходяться в їх слині, отруті і тілі. Алергічна реакція виникає при укусах перепончатокрилих, двокрилих і клопів, а також при контакті з виділеннями і частками тіла комах або при вдиханні цих часток.

Алергічні реакції на вжалення перепончатокрилими комахами відрізняються особливою вагою клінічного плину і високої смертності.

Вважають, що алергія до АГ перепончатокрилих комах частіше усього виникає в осіб, які вже мають якусь форму АЗ, наприклад, гіперчутливість до пилку рослин, харчових і побутових АГ. Алергічні реакції на вжалення й укуси комах варто відрізнити від токсичних реакцій, що виникають при множинних укусах, особливо в область обличчя і голови.

Найбільш значною алергенною активністю володіє отрута перепончатокрилих, що обумовлено вмістом у ньому мелітіна, фосфоліпази А, гіалуронідази, кислотої фосфатази.

Отрута рудих мурашок так само, як і отрута перепончатокрилих, містить фосфоліпазу А, гіалуронідазу, з якими пов'язана його алергізуюча активність. Після укусів рудих мурашок розвиваються прямі алергічні, хибноалергічні і токсичні реакції, що можуть проявлятися як місцевими (набряки, сверблячка, кропив'янка, біль і ін.), так і системними симптомами аж до анафілактичного шоку.

Алергічні реакції на укуси комарів складають, за даними різних авторів, до 15% від усіх випадків алергії до комах. Перебіг їх є важким, проявляючись кропив'янкою, набряком Квінке, спазмом гладкої мускулатури бронхів (приступ ядухи), АР, алергічним кон'юнктивітом.

В останні роки нерідко є повідомлення про алергічні реакції на укуси і контакт із клопами, комірними кліщами, жуками і багатьма іншими комахами, включаючи навіть міль.

Сенсибілізація до яду перепончатокрилих комах зустрічається у 0,3 – 5 % населення, алергія до яду бджоли відмічена у 22 – 43 % пасічників. Алергія може розвиватися у будь-якому віці, частіше у чоловіків. Смертність від комах в Англії становить 4 – 5 випадків на рік. У США за тією ж причиною щорічно гинуть понад 50 людей. Серед мільйонів випадків укусів павуками, ужалень скорпіонами щорічно (переважно токсичні реакції) та бджолами (переважно алергічні реакції), смертельні випадки зустрічаються у 3 рази частіше, ніж від укусів гримучих змій.

Жалючі комахи відносяться до виду перепончатокрилих *Hymenoptera* (клас *Insecta*), всередині якого виділяють різні надсімейства → сімейства → роди → типи. Алергічні реакції розвиваються при вжаленні переважно представниками двох надсімейств:

1. Надсімейства *Apoidea* (бджолині), в якому виділяють деякі сімейства, в тому числі сімейство *Apidae*. Воно представлено багатьма родами, в тому числі родом *Apis* (в нього входить вид *Apis mellifera* — медоносна бджола), рід *Bombus* (джміль) та інше;

2. Надсімейства *Vespoidea* (складчатокрилі оси), яке ділиться на ряд сімейств, в тому числі сімейство *Vespidae* (паперові оси, суспільні оси). Це сімейство включає ряд типів, в тому числі *Vespula* і *Pseudovespa*, до яких відносяться відомі усім оси, в тому числі — звичайна оса (*Pseudovespa vulgaris*), *Vespa* (шершні), *Polistes*.

У США алергічні реакції частіше викликають вжалення складчатокрилих ос (47%), в тому числі паперових ос (14%), бджіл (27%), рідко - джмилів і шершнів (6%). До 31% хворих не можуть назвати вид комах, що їх вжалили.

2.2.6. Хімічні алергени

До них можна віднести переважну більшість хімічних речовин, з якими людина контактує на виробництві і у побуті. Серед хімічних речовин АГ є метали і їх солі, пестициди, синтетичні полімери. Вони викликають професійні АЗ. Солі металів (хрому, нікелю, платини), каніфолі, тощо – можуть викликати БА та інші

АЗ. Слід пам'ятати про велику групу екзогенних алергічних альвеолітів, які можуть виникати внаслідок дії органічних АГ (частки, що утворюються при обробці та зберіганні зерна, тирси, муки, біодомішок, рибної муки тощо).

Слід пам'ятати, що близько 4 млн. хімічних речовин добувають з природних продуктів чи синтезують штучно, причому до 60000 з них використовується щоденно. Близько 1500 діючих речовин входить до складу пестицидів, 4000 – до складу лікарських препаратів. Понад 5000 речовин використовується у якості харчових домішок. Практично всі вони можуть мати значення як потенційні АГ.

Різноманітністю хімічних АГ є *лікарські алергени*. До них відносяться хімічні, ферментативні препарати і продукти синтезу грибів і бактерій. Лікарські препарати — це, в основному, гаптени, які стають прямими алергенами тільки при кон'югації з білком-носієм.

2.2.7. Інфекційні алергени

До інфекційних АГ відносяться АГ бактерій, грибів, вірусів, найпростіших і гельмінтів. Алергічні реакції, в основному, виникають при контакті з умовно-патогенними і непатогенними мікроорганізмами і рідше — із патогенними. □

Бактеріальні алергени. Ними можуть бути різні складові елементи бактеріальної клітини. оскільки структура бактеріальної клітини складна і дотепер залишається неясним, які саме речовини, що входять до її складу, є переважно АГ, тому алергенність окремих компонентів бактерій у різних хворих може відрізнятися.

Грибкові алергени. За даними А.Д.Адо і співавт. (1966) саме вони у 21,2% випадків є етіологічними факторами АЗ. Серед них провідними є цвілеві гриби родів *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Aspergillus* (М.К.Агарвал et al., 1982). Число цих видів може досягати до 300. Частіше виявляється сенсibiliзація до грибів видів *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida*. За даними В.А.Фрадкіна (1990), у 35,4% обстежених ним дітей з БА реєструвалася алергія до грибів. Спори і гіфи грибів можна виявити всюди – у землі, воді, повітрі, приміщеннях. Реально людина контактує з 100 видами мікро грибів.

Джерелами цвілевих грибів є пріла солома, сирі приміщення, підвали, земля кімнатних рослин тощо. Є дані, що концентрація спорів грибів роду *Cladosporium* 3000 спір/куб.м и спорів грибів роду *Alternaria* можуть викликати клінічні прояви алергії у відповідних хворих.

Вірусні алергени. АГ вірусів викликають алергічні реакції уповільненого і негайного типів. Алергія до вірусів виявляється внутрішньошкірним тестуванням і тестуванням *in vitro*.

Алергени гельмінтів. До них відносяться АГ аскарид, ехінококка, трихінелл. Найбільшою алергенністю володіють продукти їх личинок.

2.3. Передумови до виникнення АЗ

У якості причин підвищення частоти АЗ сьогодні фігурують різні фактори.

1. Зміна структури інфекційної захворюваності. В даний час прийнято вважати, що в імунній системі людини при народженні в нормі переважає функція Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу. Це пов'язано з особливостями імунних механізмів,

що регулюють взаємовідношення в системі мати - плід у період вагітності. Однак після народження в період дозрівання імунної системи в нормі повинна відбутися зміна орієнтації в співвідношенні функції Т-лімфоцитів-хелперів на користь посилення функції Т-хелперів 1-го типу. У цьому їм „допомагають” вірусні і бактеріальні антигени, що, активуючи макрофаги, сприяють продукції останніми ІЛ-12. У свою чергу, ІЛ-12, впливаючи на Т-хелпери 0 типу, зрушує їх диференціювання вбік Th1-хелперів, що продукують гама-ІНФ і пригнічують функцію Th2-хелперів. Як це не парадоксально, але поліпшення якості життя, зниження числа вірусних і бактеріальних захворювань у дитинстві, у тому числі, туберкульозу, приводить до посилення функції Th2-хелперів 2-го типу і розвитку алергічних реакцій у майбутньому.

2. Ендогенні фактори

Давно було відзначено, що при наявності atopічних захворювань в обох батьків симптоми atopії виникають у 75% дітей. У тому випадку, якщо захворювання є в одного із батьків, то частота виникнення atopічного захворювання у дітей знижується до 50%. Підвищена чутливість у нащадків може виникнути як до тих же АГ, що й у батьків, так і до інших. Тому, принципово варто говорити про те, що успадковується не конкретне АЗ, а лише схильність до алергії.

Отримані до теперішнього часу дані дозволяють говорити про існування різних генів, наявність яких забезпечує:

1. Здатність імунної системи розвивати первинну імунну відповідь із виробленням Іg на певний АГ;
2. Здатність імунної системи "напрацювати" високий рівень специфічного Іg;
3. Високу функціональну активність Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу в продукції ІЛ-4 і ІЛ-5;
4. Високу гіперреактивність слизової оболонки бронхів (і шкіри).

Полігенна природа механізму генетичної схильності до atopії дозволяє вважати, що відсутність однієї із ланок схильності вже може забезпечити відсутність захворювання або слабкої виразності його клінічних проявів.

Генетична схильність може реалізуватися на наступних етапах.

1. На етапі вивільнення медіаторів алергії. Відомо, що у хворих при дії стандартних стимулів медіатори алергії визволяються легше, ніж у практично здорових осіб.

2. На етапі реагування периферичних "шокових" тканин на медіатори алергії. Є переконливі дані про існування більш високої чутливості, зокрема дихальних шляхів, на інгаляцію метахоліну при провокаційній пробі у членів родин із схильністю до алергії в порівнянні зі здоровими особами. Сюди ж можна віднести індивідуальні особливості ферментних систем інактивувати медіатори, що утворюються і здатність регуляторних систем організму підтримувати стійкий фізіологічний стан.

3. На етапі проникнення слизових покривів для АГ. Сьогодні можна вважати доведеним, що стан бар'єрних тканин здорових осіб практично блокує надходження АГ в організм і запобігає як розвитку сенсibiliзації, так і розвитку клінічних проявів АЗ.

Підсумовуючи численні літературні дані можна висловити думку, що:

1. Місцеві зміни у легеневій тканині мають важливе значення для клінічного прояву АЗ.

2. Епітеліальні клітини повітряноних шляхів хворих на АР та БА характеризуються більш високою можливістю для проходження АГ, що полегшує його доступ до антигенпрезентуючих клітин.

3. Дія зовнішніх неалергенних триггерних факторів (полютанти, температурні, подразнюючі агенти тощо) полегшують виникнення клінічних проявів АЗ.

Як вказують Е.С.Белозеров, В.С.Мошкевич, А.А.Шортанбаев (1992), підвищений синтез IgE, що може сприяти виникненню АЗ, зареєстрований у осіб-володарів гаплотипів В2, В7, В12. На думку Ю.А.Порошиної (1969), обтяжена алергічна спадковість має місце у 60 % хворих на поліноз. На думку А.В.Артомасової (1991), це має місце в 30 – 70 % випадків, О.М.Сидоренко (1991) - в 40 – 60 %.

3.Фактори довкілля. Причинами бурхливого зростання частоти АЗ сучасні дослідники називають наслідки антропогенного забруднення довкілля (А.В.Богова, 1988; J.Dry, 1990; J.Menardo, 1990). Для країн СНД додаткове значення має взаємодія цілої низки несприятливих факторів. Зміна соціальних умов, економічна депресія призвели до значного збільшення числа осіб, що перебувають у стані хронічного стресу, що сприяє зриву адаптивних механізмів та неадекватній реакції на агента довкілля (А.А.Чумак, 1997, К.Ф.Чернушенко, 1998). До цього додалося значне хімічне забруднення атмосфери, води, землі міндобривами, отрутохімікатами, повітря – викидами автотранспорту, промислових підприємств (Б.М.Пухлик із співавт., 1994; Н.М.Бережна із співавт., 1995).

В останні роки показано, що вихлопні газы, тютюновий дим за рахунок вмісту в них таких полютантів, як NO₂, SO₂ або NO, підсилюють функцію Т-хелперів 2-го типу і продукцію Ig. Крім того, впливаючи на епітеліальні клітини повітряноних шляхів, вони сприяють їх активації і продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-8, альфа-ПНФ, ІЛ-6), що, у свою чергу, чинять токсичну дію на епітеліальні клітини, які сприяють розвитку алергічного запалення.

Вплив різноманітних зовнішніх неалергенних несприятливих факторів на повітряносні шляхи полегшує виникнення і клінічні прояви АЗ (зокрема БА). Точкою дії цих факторів можуть бути епітеліальні клітини. Епідеміологічні дослідження показали, що періоди збільшення вмісту в повітрі полютантів (таких як NO₂ або SO₂) збігаються з періодами загострення БА, що пояснюється активацією полютантами епітеліальних клітин бронхів з утворенням і секрецією в них прозапальних цитокінів: інтерлейкіна -8, пухлино-некротизуючого фактора тощо.

Частки вихлопних газів також активують епітеліальні клітини повітряноних шляхів із вивільненням прозапальних цитокінів.

Нарешті, відомо, що тютюновий дим у концентраціях, що визначаються в приміщеннях курців, чинить токсичну дію на епітеліальні клітини повітряноних шляхів.

У останні роки доведено важливе значення у якості факторів, що сприяють розвитку схильності до алергії, особливостей поведінки матері у період вагітності та

пологів. Вплив на материнський організм у період вагітності паління (у тому числі пасивного), алкоголю, наркотиків, лікарських засобів, інфекцій, деяких продуктів харчування, психо-емоційних стресів створюють умови, що сприяють виникненню схильності майбутньої дитини до алергії.

До цього можна додати наступні фактори:

1. Особливості харчування в дитячому віці, зокрема, ранній перехід на штучне вигодовування;

2. Порушення режиму харчування у дорослих (нерегулярний прийом їжі, порушення співвідношення між кількістю харчових продуктів, зловживання одним видом харчування тощо);

3. Супутні захворювання і рівень здоров'я в цілому.

З вищенаведеного зрозуміло, що АЗ відносяться до групи мультифакторіальних захворювань, тобто, у виникненні яких мають значення як фактори довкілля, так і фактори спадковості і конституції (Р.В.Петров, 1985; М.Я.Студенікін, 1986). Доцільно вважати, що АЗ суттєво частіше виникають у осіб з алергічною спадковістю під впливом провокуючих (триггерних) факторів оточуючого середовища. Це можна проілюструвати на прикладі полінозів. Відомо, що після захоплення макрофагами антигени пилку запускають імунну реакцію. Але доведено, що для напрацювання потрібної кількості протипилкових антитіл (клас IgE), потрібен тривалий час – іноді до 15 сезонів пилкування. І це залежить як від особливостей імунної системи, а також органів і систем, що можуть елімінувати АГ (мукоциліарного кліренса, фагоцитарної активності тощо), так і від аеропалінологічних особливостей певної місцевості. Вищенаведені особливості людей можуть бути генетично детерміновані чи набуті у процесі життя.

На матеріалі обстеження 111 близнюкових пар (близнюковий метод є кращим для виявлення співвідносної ролі спадковості і середовища у виникненні захворювань) нами разом з Б.І.Коганом, Л.В.Михеєм (1985) було встановлено, що доля спадковості при АЗ складає 0,48. Це, за генетичними законами, вказує, що у виникненні АЗ, поряд з факторами спадковості, приблизно рівне значення мають і фактори довкілля.

Резюме. Алергія – це прояв імунної функції організму, але при цьому неадекватна вираженість захисних реакцій організму веде до ушкодження власних тканин і органів, що веде до формування АЗ. Алергічні реакції (АлР) поділяють на негайні (1-3 типи за класифікацією Джелала-Кумбса) і уповільнені (4 тип). Значно більш вивченим є 1 тип АлР, виходячи з механізмів якого побудовані діагностичні тести і створені сучасні протиалергічні препарати. Безпосередньою причиною АЗ є екзоалергени, які поділяють на неінфекційні (побутові, пилкові, епідермальні, харчові, інсектні, хімічні тощо) і інфекційні (бактеріальні, грибові тощо). При певній схильності до алергії (стан атопії), або значному і тривалому впливі АГ на організм можуть виникати АлР, які лежать в основі АЗ. Відомі основні клітини і біологічні речовини (цитокіни), структура, стан і характер яких можуть дати уяву про певні АЗ.

Розділ 3. ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.

Переважаюча більшість АЗ проявляються такими основними синдромами (див. рисунок 2):

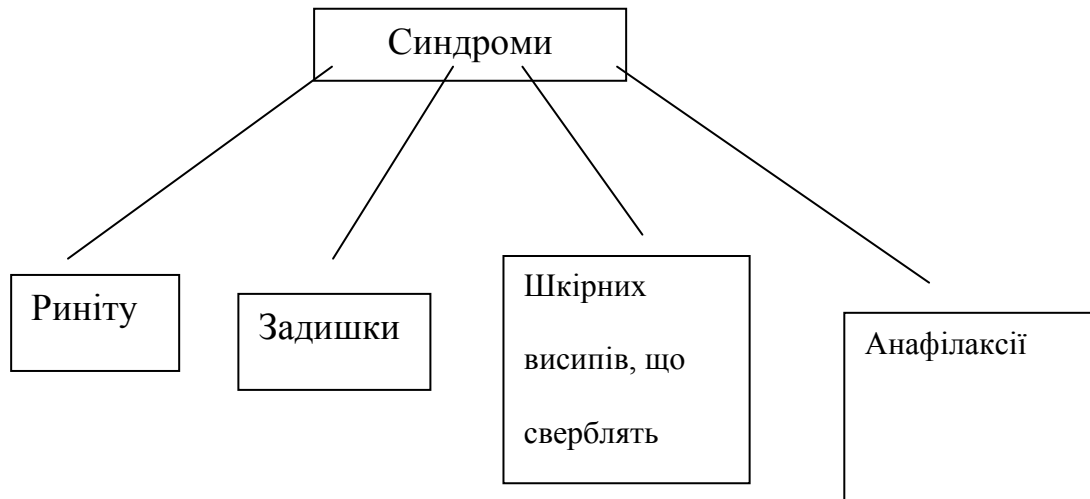


Рисунок 2. Синдроми АЗ

Нижче ми наводимо послідовність (етапи) діагностики АЗ:

1. Збирання скарг та поглибленого анамнезу.
2. Об'єктивне обстеження хворого.
3. Проведення шкірних алергологічних проб.
4. Провокаційні тести.
5. Функціональне обстеження.
6. Лабораторно-інструментальне обстеження.
7. Консультування у інших фахівців.

Перший етап — збирання скарг та анамнезу.

1. Скарги.

1.1. Скарги, що мають відношення до алергії.

З боку носа:

Нежить, виділення, закладеність, зуд, втрата нюху.

З боку очей:

Зуд, різь, слізотечія, набряк, виділення, почервоніння.

З боку органів дихання:

Задишка, спазм, утруднене дихання, напади кашлю, ядухи, дистанційні хрипи, свисти, виділення харкотиння.

З боку органів слуху:

Зуд, закладеність, зниження слуху.

З боку шкіри:

Зуд, висип, набряки.

1. Анамнез.

Правильно зібраний анамнез має визначальне діагностичне значення і дуже часто приводить майже до вирішальної постановки не тільки клінічного, але й етіологічного діагнозу АЗ.

При збиранні анамнезу ставляться наступні завдання:

1. Встановлення алергічної природи захворювання, нозологічної форми.
2. Орієнтовна диференційна діагностика.
3. Встановлення переважного типу алергічних реакцій у хворого, приблизне виявлення “причинного” АГ (окреслення кола АГ, з якими потрібно проводити шкірне чи лабораторне тестування).
4. Виявлення неалергічної патології чи факторів, які можуть викликати алергоподібні реакції.
5. Визначення факторів, що сприяють розвитку АЗ.
 - 5.1. Спадкової схильності;
 - 5.2. Тригерних факторів:
 - а) впливу навколишнього середовища, професійних агентів;
 - в) клімату, погоди, фізичних факторів, сезонності;
 - г) інфекційних захворювань;
 - д) ятрогенних впливів.
6. Виявлення наявних у хворого інших алергічних і неалергічних захворювань;
7. Оцінка клінічного ефекту від застосування антиалергічних заходів і засобів.

В принципі, алергічне походження можуть мати захворювання багатьох органів (носоглотки, стравоходу, кишечника, серця, нирок, печінки, тощо), але клініко-анамнестично довести це важко. Анамнез може допомогти виявити це явище, чому сприяють:

- А) певний їх зв'язок з підозрюваним АГ (при вдиханні, вживанні з їжею, при безпосередньому контакті, ін'єкціях);*
- Б) гострота чи скороминучість цих явищ, їх повторюваність при контакті з АГ;*
- В) ефект елімінації;*
- Г) інформація про еозинофілію відповідних біологічних рідин, тканин;*
- Д) ефект антигістамінних чи глюкокортикостероїдних засобів.*

2. Анамнез захворювання.

Перебіг захворювання: початок, його причини, зв'язок з екзогенними та ендогенними обставинами; прогресування, ремісії і їх причини; вплив сезону року, професійних, побутових факторів, супутніх захворювань, погоди, їжі. Результати попередніх обстежень і лікування.

3. Анамнез життя.

Спадковість, перенесені захворювання. Захворювання у дитинстві, наявність у минулому діатезу, АЗ, реакцій на щеплення, медикаменти, їжу, домашніх тварин, птахів, акваріумних рибок тощо.

При анамнезі життя слід враховувати:

- А) наявність інших проявів алергії;*
- Б) двохсторонність та багатоорганність алергічних проявів;*
- В) оцінка ефективності попереднього лікування;*

Г) епізодичність проявів.

Другий етап — об'єктивне обстеження хворого.

Проводять огляд хворого, фізикальне, пальпаторне та інше об'єктивне обстеження, яке може підтвердити чи відхилити діагноз АЗ.

Так, у хворих на сезонний чи цілорічний АР шкіра крил носа, верхньої губи має подразнення, розчиси. При риноскопії нижні носові раковини мають бути голубуватого чи сірого кольору з ділянками гіперемії, набряклі, майже закривають носову перегородку, іноді є поліпи, на задній стінці глотки – слиз. При отоскопії нерідко є ознаки отиту. Виявляється гіперемія та набряк кон'юнктиви очей, можливий і періорбітальний набряк.

У хворого на БА в залежності від стану (приступний чи міжприступний період), терміну захворювання можна виявити зміни грудної клітини, наявність фізикальних ознак (послабленого дихання, сухих свистячих хрипів). У той же час, навпаки, наявність збільшеної печінки, набряків на нижніх кінцівках може відхилити цей діагноз на користь “серцевої астми”. Таке ж важливе значення має виявлення на шкірі характерних елементів атопічного дерматиту, кропив’янки, контактного дерматиту тощо.

Третій етап – шкірне тестування з алергенами.

Кожна велика країна повинна мати власні діагностичні і лікувальні алергени. Справа не тільки в економічних причинах. Слід пам’ятати, що за антигенним складом рослини, що ростуть в різних клімато-географічних зонах можуть мати певні антигенні відмінності. В меншій мірі це стосується також побутових АГ, адже існують особливості структури домашнього пилу, пір’я подушок, різновиди постільних кліщів тощо. В Україні випускається понад 100 найменувань діагностичних і лікувальних алергенів, хоча є країни, що мають набагато більший спектр комерційних АГ. На рисунку 3 наведено лист тестування з алергенами, який використовується у алергологічному кабінеті:

Побутові Епідермальні Інсектні	М М	Пилкові	Мм	Харчові	Мм	Лікарські	Мм	Інфекційні Штучні	М М
Побутові		Полину		Томатів		За анамнезом		Алергени грибів:	
Д/пилу с.16		Аброзії		Огірка		(до 30 найм.)		1.Aspergil lius niger	
17		Лободи		Квасолі				2.Aspergil lius nidulans	
18		Стоколо су		Гороху				3.Aspergil lius fumigatus	
19		Кульба би		Картоплі				4.Trichop hiton viridae	
20		Костри		Моркви				5.Alternaria	

		ці						
22		Грястиці		Капусти				6.Candida
23		Тонко нога		Кави				7.Kladospo rium
24		Соняш ника		Какао				
Обог. D/Far.		Пирію		Сої				Алергени хімічні
D/Pter.		Вільхи		Чаю чор.				
Бібл.пилу		Дуба		Чаю зел.				
Пір"я подуш.		Ліщини		Горіхів гр.				
		Берези		Фундуку				
Епідермальні		Тополі		Арахісу				
Ш. кішки		Жита		Мандар ину				
Ш.собаки		Пажитн иці		Цитрини				
Ш.вівці		Тимофії вки		Яблука				
Ш.кролика		Китнику		Банану				
		Кипари су		Молока				
Інсектні		Циклахе ни		Коропа				
Таргана				Мінтаю				
Тіла бджоли				Свинини				Алергени для пластирних проб
Яду бджоли				Куряти ни				
Тіла оси				Яловичи ни				
Яду оси				Біл.яйця				
				Жов. яйця				
				Кр. рисової				
				Кр.вівс.				
				Кр. ячмін.				
				Кр.пшон				
				Кр.греч.				
				Муки пшен.				
				Муки житньої				
				Муки кукуруд.				

Рисунок 3. Лист алергологічних досліджень

З 1995 року в Україні застосовуються вітчизняні АГ, що виробляються Вінницьким підприємством “Імунолог”. Вони є офіційно зареєстрованими в Україні, виробляються і застосовуються згідно відповідних фармстатей, виробничих регламентів, інструкцій.

Шкірна алергодіагностика повинна проводитися тільки стандартизованими АГ. Вітчизняні АГ стандартизуються за вмістом залишкового азоту білку (PNU). Одиниця PNU дорівнює 0,06 мкг білку.

Безпосереднє шкірне алергологічне обстеження.

Проводиться після збирання поглибленого анамнезу. При цьому слід враховувати клінічні особливості дії певних алергенів (див. таблицю 5).

Таблиця 5

ТИПОВІ СИМПТОМИ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ АГ

<i>АЛЕРГЕНИ</i>	<i>СИМПТОМИ</i>
Пилок рослин	Сезонність, покращення при зміні географічної зони, у вологу погоду, при перебуванні у закритому приміщенні; посилення у суху погоду
Спори грибів	Погіршення стану у сирих приміщеннях, погрібах, вживанні пива, квасу, дріжджевого тіста, шампанського. Найгірші періоди – при розмноженні спорів (березень-квітень, вересень)
Домашній пил	Симптоматика цілорічна, загострення у період сухого прибирання у квартирі, покращення при перебуванні у лікарні, на повітрі
Епідермальні	Цілорічна симптоматика, інколи – наявність АГ сполучення респіраторних та шкірних проявів, повільне покращення при елімінації

Вибір методу шкірного тестування залежить від типу АР. При 1 типі АР можуть застосовуватися тест уколком, скаріфікаційна проба та внутрішньошкірне введення АГ, при 4 типі АР – аплікаційні тести. Для визначення чутливості до інфекційних АГ використовуються внутрішньокірні проби.

Від так званої "пасивної" шкірної проби (реакція Прауснитця-Кюстнера) зараз відмовилися, у зв'язку з небезпекою переносу парентеральних інфекцій.

Обов'язковими методичними умовами алергологічного шкірного тестування є проведення двох контрольних проб: негативного і позитивного контролю. Перший проводиться для необхідності виключення підвищеної чутливості до розчинної рідини, другий – для підтвердження нормальної реакції шкіри до гістаміну. Наявність підвищеної чутливості до рідини, якою розчиняють

АГ, робить недостовірною позитивну шкірну реакцію на АГ, а відсутність позитивної реакції на гістамін свідчить про ареакивність шкіри, тобто неможливим шкірне алергологічне тестування.

В залежності від ступеню проникнення АГ у шкіру тести розподіляють на:

- крапельні,
- аплікаційні,
- скарифікаційні,
- тест уколом,
- внутрішньошкірні.

Техніка шкірного тестування з АГ наведена у додатку 1.

Четвертий етап - провокаційні тести з АГ.

Для того, щоб довести причетність певного АГ, який викликав позитивний шкірний тест, до клінічних проявів алергії, інколи доцільно провести постановку провокаційного тесту. При цьому АГ вводиться безпосередньо в шоківий орган (див. додаток 2).

П'ятий етап - проведення функціональних тестів.

До них, насамперед, слід віднести дослідження функції зовнішнього дихання (скринінгова – за допомогою пікфлуориметрів, поглиблена – за допомогою спірографів). За допомогою спеціальних насадок до спірографів можна досліджувати функцію носового дихання (ринопневмометрія), зокрема, визначати ступінь назального опору, що допомагає при діагностиці АР, проведенні провокаційних тестів з АГ.

Існує також так звана „звукова” ринопневмометрія, яка є дуже зручним методом реєстрації провокаційних назальних проб з АГ (див. додаток 2).

Певну інформацію може принести ендоскопічне дослідження порожнини носа, що виконується за допомогою спеціального ендоскопу. За його допомогою можна більш точно і глибоко (у порівнянні зі звичайною риноскопією за допомогою носового дзеркала) вивчити стан носової порожнини, морфологічні та інші її особливості, взяти матеріал для цитологічного та гістологічного дослідження.

Такі методи як рентгенографія та томографія порожнини носа має важливе значення при виявленні ускладнень різних форм АР. Все ширше з метою дослідження додаткових пазух носа використовується ультразвукове дослідження носа, яке є безпечнішим за рентгенологічні методи.

Визначення порогу нюху у хворого, ефективності мукоціліарного транспорту має другорядне значення, але також використовується при захворюваннях носа.

Шостий етап – лабораторні дослідження.

Цей етап є також досить органічним і постійно застосовується. Серед лабораторних досліджень слід виділити:

а) неспецифічні - дослідження крові, сечі, носового секрету, харкотиння, рентгенограми грудної клітини, навколоносових пазух, аналізи калу на яйця глистів, дизбактеріоз тощо;

б) специфічні – виявлення специфічного IgE різними методами (імуноферментним, радіоалергосорбентним тощо). Це потрібно у ситуаціях, коли:

- неможливо відмінити на період тестування протиалергічні препарати;
- дуже високою є чутливість до АГ, наявність анафілактичних реакцій у анамнезі;
- обстеження у період загострення захворювання;
- можливість проведення дослідження в ранньому дитячому віці (до 2-3 років);
- виявлення множинної сенсibiliзації, коли немає можливості провести тестування *in vivo* відразу з усіма передбачуваними АГ, а терміни обстеження обмежені;
- можливість дослідження при змінній реактивності шкіри (хибнопозитивний або хибнонегативний результат при шкірному тестуванні);
- обстеженням одночасно з великою кількістю лікарських препаратів, іншими хімічними речовинами.

Таблиця 6

МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ АГ

<i>Імунологічний тип реакції</i>	<i>Вид АГ</i>	<i>Лабораторний метод</i>
<i>1</i>	<i>Неінфекційні АГ, харчові, лікарські речовини</i>	<i>ІФА, РАСТ, імунофлюоресцентні тести, імуноблотінг, перекресний радіоімуноелектрофорез</i>
<i>2</i>	<i>Медикаменти, хімічні, органічні речовини</i>	<i>імунофлюоресцентні тести, метод Кумбса, ІТМ, метод преципітату</i>
<i>3</i>	<i>Аутоалергени</i>	
<i>4</i>	<i>Інфекційні, хімічні АГ</i>	<i>РБТЛ, ІМЛ</i>

Ми вважаємо за неможливе застосовувати для алергодіагностики тести, вірогідність яких є науково недоведеною (метод Фоля, різні варіанти резонансної діагностики тощо), а також малоінформативні тести, які дають багато хибнопозитивних, або хибнонегативних результатів (лейколізісу, лейкоергії тощо). Це вводить в оману не тільки хворих, але й дезорієнтує лікарів, що не дає можливості ефективно лікувати хворих.

Сьомий етап - консультування іншими фахівцями.

Цей етап є також необхідним. Так, огляд оториноларинголога (виявлення ним типового характеру слизових оболонки, виключення інших причин хронічного

риніту, взяття мазків-відбитків є вельми важливим для діагностики АР). З цих же причин є важливою консультація дерматолога для виключення неалергічного характеру дерматиту тощо.

Заключення. Прояви АЗ можуть бути сконцентрованими до небагатьох синдромів (явища риніту, бронхоспазму, зуду та набряків шкіри, анафілаксії), які нескладно встановити при збиранні анамнезу. Додаткове клінічне, функціональне, лабораторне обстеження хворих, шкірне і лабораторне тестування з алергенами, провокаційні проби можуть дати достатню інформацію не тільки про наявність АЗ, але й про його причини і фактори, що сприяють виникненню чи загостренню.

Додатки

Додаток 1

Методика шкірного тестування з алергенами (АГ).

Нашкірні проби (нашкірні, епікутанні, patch-тести) проводяться на непошкодженій шкірі. **Крапельну пробу** використовують для розчинів антибіотиків та деяких хімічних сполук. При цьому на долонню поверхню передпліччя після дезинфекції спиртом чи ефіром наносять по одній краплі розчинів алергенів та тест-контрольної рідини для виключення хибнопозитивного результату реакції, місце реакції покривають поліетиленом для запобігання випарювання розчинів. Вимірювання результатів проводять через 20 хв для розчинів антибіотиків та 24 години – для хімічних речовин. Позитивна місцева реакція характеризується гіперемією, набряком навкруги місця контакту з АГ, при інтенсивній реакції можлива поява пухирця. Такий вид тестування є найбільш фізіологічним та специфічним, але найменш чутливим. Тому його використовують у якості першого етапу дослідження на чутливість до антибіотиків, хімічних речовин, токсичний вплив яких на шкіру є невідомим.

Для постановки **аплікаційної** (компресійної) **проби** шкіру обробляють 70% спиртом. На її поверхню накладають квадратний кусок марлі розміром 1 см², який змочено досліджуваним розчином, зверху його закривають куском целофану трохи більшого розміру та лейкопластирем так, щоб марля не виходила за межі лейкопластиря. Одночасно таким же чином проводять пробу з тест-контрольною рідиною. Фіксуєчий лейкопластир знімають зі шкіри через добу. Вимірювання результатів проводять через 20 хв після нанесення речовини на шкіру (для виключення негайних реакцій на АГ) і через 24-48 годин (вимірювання починають проводити через годину після зняття пластиря для зникнення подразнення шкіри, що може виникати).

У відповідності до рекомендацій Міжнародної дослідницької групи оцінка аплікаційного тесту проводиться таким чином:

1+ - стійка еритема та інфільтрація;

2+ - поява везикул;

3+ - виражена реакція, що супроводжується появою пухирів.

Якщо аналогічні явища мають місце і в контрольній пробі - реакція не реєструється.

Пластирні проби можуть проводитися з АГ, які виготовлюються ex tempore в алергологічних кабінетах для діагностики контактного дерматиту, або інших

алергічних реакцій, які мають перебіг по 4 типу за Джеллом і Кумбсом.

Нижче буде йти мова про роботу зі стандартними АГ, які випускаються згідно дозволу Держдепартаменту МОЗ України, є зареєстрованими, стандартизованими за вмістом PNU у мл тощо.

Як вже наводилося вище, вітчизняні неінфекційні алергени випускаються в упаковках, що містять флакон АГ, флакон тест-контрольної і 5 флаконів – розчинної рідини. Перед застосуванням АГ потрібно уважно роздивитися упаковку, перевірити, чи АГ не є простроченими. Флакони з рідиною слід оглянути у перехідному світлі. Вони мають бути прозорими, різних відтінків світлого кольору, без домішок та осаду. Скло флаконів повинно бути цілим, ковпачки – неушкодженими.

Термін гідності вітчизняних АГ – 2 роки з моменту їх випуску. Але це - при умові їх правильного зберігання (при температурі від 2 до 8 градусів за Цельсієм). Розчини АГ (зроблені медпрацівником з використанням стандартних АГ), чи флакони, з яких вже було здійснено забір АГ, повинні бути використаними на протязі одного місяця.

Постановку шкірних проб проводять з АГ, що містить 10000 PNU в 1 мл. У пацієнтів з високим ступенем сенсibiliзації необхідно використовувати препарат в концентрації 5000 PNU в 1 мл. Слід пам'ятати, що шкірне тестування АГ дітям починають робити з 3-х років, причому кількість проб, які можна поставити одночасно дитині, повинна не перевищувати їх віку в роках.

Тест уколом є найбільш технологічним, уніфікованим серед усіх шкірних проб, практично виключає неспецифічні реакції за рахунок подразнення шкіри, реакції її судин. Серед шкірних тестів тест уколом є найбільш безпечним. В порівнянні зі скарифікаційним тестом він є значно специфічнішим. Його певними перевагами є більша естетичність, менша болючість, що є важливим при обстеженні дітей. Все це робить тест уколом найбільш поширеним у світі методом шкірного алергологічного тестування.

ПЕРЕВАГИ ТЕСТУ УКОЛОМ ПЕРЕД СКАРИФІКАЦІЙНОЮ ПРОБОЮ

- Більша специфічність
- Краща технологічність
- Повна уніфікованість
- Мінімальна травматичність, естетичність
- Мінімальна небезпека анафілактичних реакцій
- Менша витрата алергенів

Ми спеціально називаємо цей тест "тестом уколом", а не прик-тестом, тому що тут існує певне різночитання і деякі автори вважають, що технологія прик-тесту включає ще піднімання шкіри списом ланцету. Така технологія, на наш погляд, буде надавати значної суб'єктивності тесту уколом.

Слід нагадати, що в Україні успішно пройшли апробацію ланцети для тесту уколом із завчасно нанесеними на спис і висушеними АГ. За кордоном також

існують подібні технології (пластикові ланцети Дермапик, російські "ланцети" професора Б.М.Райкіса).

Як доведено дослідженнями Б.М.Пухлика, В.Б.Русанової (1999), додаткове повернення спису ланцету внутрішньошкірно після її проколювання на 180 градусів сприяє кращому проникненню АГ у шкіру та значно підвищує інформативність тесту – за термінологією авторів – “ротаційний тест уколом”. Для цього авторами спеціально створена модифікація ланцету для ротаційного прик-тесту, який виготовляється в Україні. Облік результатів тесту уколом проводиться і для інших проб, що реєструють реакції негайного типу через 15-20 хвилин.

При використанні ланцетів для ротаційного тесту уколом з нанесеними на їх спис висушеними алергенами технологія тестування є такою ж: після протирання шкіри передпліччя спиртом і просушування, кришки відповідних ланцетів знімаються і ними проводиться ротаційний прик-тест.

Оцінку результатів шкірних проб наведено у таблиці 7:

Таблиця 7
Схема оцінки шкірних проб з АГ

Типи алергічних реакцій	Розмір папули у мм		
	Прик-тест	Скарифікаційний тест	Внутрішньошкірний тест
Негативна	0	0 - 2	0 – 5
Сумнівна	1-2	3 - 4	6 – 9
Позитивна	3 - 7	5 - 10	10 -15
Виразено Позитивна	8 - 12	11 - 15	16 – 20
Гіперергічна	13 і більше	16 і більша	21 і більша

При проведенні **скаріфікаційної проби** контакт АГ зі шкірою забезпечується порушенням цілісності останньої. Стерильними одноразовими скарифікаторами, окремими для кожного АГ та кожного хворого, наносять по дві паралельних подряпини через краплі АГ, тест-контрольної рідини та розчину гістаміну довжиною по 5 мм так, щоб не пошкодити кровоносних судин шкіри з відстанню між ними у 2,5 - 3 см. Через 5-10 хвилин стерильними ватними тампонами промокають надлишок кожної рідини в місці подряпини (ватний тампон повинен бути окремим для кожної рідини). Реакцію оцінюють через 15-20 хвилин.

Основним недоліком скарифікаційних тестів є неможливість обліку кількості АГ, введеного в шкіру, оскільки глибину та довжину скарифікацій важко уніфікувати. Помилки при оцінці тесту можуть також бути пов'язаними з пошкодженням капілярів шкіри, її подразненням, у зв'язку з чим цей тест дає чималу кількість хибнопозитивних реакцій.

Внутрішньошкірна проба є більш чутливою, ніж скарифікаційна, але й менш специфічною. Вони частіше можуть ускладнюватись місцевими чи загальними алергічними реакціями. Внутрішньошкірні проби звичайно використовують як

завершальний етап тестування з неінфекційними АГ, чи - діагностичний тест з інфекційними АГ. Якщо на попередньому етапі шкірного тестування (тест уколом, скарифікаційна проба) було отримано 5 і більше позитивних результатів, внутрішньошкірний тест бажано в цей день не проводити. В певній мірі небезпечним є проведення внутрішньошкірних проб з однотипними АГ (різні серії домашнього пилу, пилок рослин однієї групи тощо) в один день. Внутрішньошкірні проби з харчовими АГ не проводяться. Доза АГ, що вводиться внутрішньошкірно, має бути у 1000 разів меншою за ту, що вводилася при прик-тесті. Тільки при від'ємному результаті такого тестування лікар може дозволити повторити внутрішньошкірний тест з більшою концентрацією АГ.

Після дезінфікування шкіри 70 % спиртом внутрішньошкірно вводять 0,02 мл неінфекційного чи 0,1 мл інфекційного АГ. У більшості випадків реакції на неінфекційні АГ мають негайний тип, вони досягають максимуму через 20-30 хвилин і мають вигляд м'якої блідно-рожевої папули – пухирця з чіткими контурами.

При дуже сильній реакції пухир має псевдоподії, може супроводжуватись свербінням. Обов'язковим також є проведення контрольної проби з розчинною рідиною (відстань між ін"єкціями має бути 4 см). Реакцію вважають за негативну при однакових розмірах папули в контрольній пробі та пробі з АГ. За позитивний результат вважається проба з вираженим діаметром папули (див. таблицю 5). Інколи при проведенні внутрішньошкірних проб окрім негайних реєструються уповільнені реакції – через кілька годин після стихання негайної реакції з'являється повторна реакція. Про це треба попередити хворого. У свою чергу він повинен повідомити лікаря про появу такої реакції.

Щодо чутливості та специфічності шкірних тестів для алергодіагностики, то якщо їх розташувати по мірі зниження чутливості, вийде така послідовність:

Внутрішньошкірний - скарифікаційний - тест уколом - крапельний.

Якщо ж їх розташувати по мірі зниження специфічності, то вийде наступна послідовність:

Крапельний - тест уколом - скарифікаційний - внутрішньошкірний.

З урахуванням вищенаведеного, тобто, насамперед, чутливості і специфічності, найбільш вживаним у світі є тест уколом.

При неможливості постановки проб на передпліччях, їх можна проводити на шкірі спини.

Робити певні висновки після шкірного тестування можна лише при співпадінні його результатів з даними анамнезу.

Переваги та недоліки різних шкірних проб з АГ наведено у таблиці 8.

При оцінці результатів шкірних проб слід враховувати також нижченаведені фактори (див. таблицю 9).

Фактори, що впливають на результати шкірних проб

<i>Лікарські засоби</i>	<i>Терміни відміни препаратів</i>
Антигістамінні препарати 1 покоління	2 - 4 доби
Антигістамінні препарати 2 покоління	від 1 до 8 тижнів
Глюкокортикостероїди системні	до 2 тижнів
Глюкокортикостероїди (місцево - на передпліччя)	до 10 тижнів
Цитостатики	- " -
Гемодіаліз	до 6 тижнів
СІТ	зниження чутливості
Вік	зниження у дітей до 5 років та після 50 років
Сезонні зміни	в період полінації рослин чутливість до пилоквіх АГ є посиленою
Супутня патологія	посилення при кропив'янці, послаблення при атопічному дерматиті

Протипоказання для проведення шкірних проб з АГ.

1. *Загострення АЗ.*
2. *Гострі інфекції чи загострення хронічних інфекційних та запальних захворювань.*
3. *Шкірні хвороби.*
4. *Вагітність.*
5. *Туберкульозний процес будь-якої локалізації в період загострення.*
6. *Психічні захворювання в період загострення.*
7. *Колагенози.*
8. *Злоякісні захворювання.*

Тимчасовим протипоказанням є прийом антигістамінних, глюкокортикостероїдних препаратів та цитостатиків.

Провокаційні проби з алергенами.

В залежності від шокового органу розрізняють назальні, очні, інгаляційні та інші провокаційні тести.

При проведенні **назального** провокаційного тесту в одну половину носа вводять контрольну рідину (0,2 мл – 3 краплі) за допомогою піпетки чи змоченого ватного шарику. Якщо через 15-20 хвилин реакція відсутня, в іншу половину носа таким же чином і в тій же кількості вводять АГ в концентрації, що дала слабопозитивну реакцію при внутрішньошкірному тестуванні та залишають його на 20 хвилин. При відсутності реакції кожні 15-20 хвилин проводять наступне введення АГ в концентрації, що в 10 разів перевищує попередню до найвищої концентрації - 1000 PNU у 1 мл. При перших ознаках таких клінічних проявів, як чхання, закладеність і свербіння в носі, водянисті виділення, тестування припиняють. В останній час в якості назального провокаційного тесту використовують також риноманометрію до та після провокації АГ, результати якої вважають позитивними при реєстрації підвищення назального опору на 20% і більше.

При непомірно вираженій реакції можуть з'явитися гіперемія та зуд повік, шкірний зуд та висипи типу кропив'янки, ядуха. В такому випадку необхідно видалити АГ, промити слизову оболонку носа ізотонічним розчином натрію хлориду чи дистильованої води, закапати в кожний носовий хід по 3-4 краплі розчину гідрокортизону, по 3-4 краплі 2% розчину ефедрину, парентерально ввести антигістамінні препарати.

Позитивна реакція має також особливу риноскопичну картину у вигляді гіперемії, набряку та гіпертрофії слизових оболонок нижніх носових раковин, збільшується кількість еозинофілів в носовому секреті.

Для специфічної діагностики полінозів, що перебігають з явищами ринокон'юнктивального синдрому, використовують **кон'юнктивальний** провокаційний тест. Проводити його потрібно дуже обережно і тільки при наявності нагальних показань, оскільки інколи метод може викликати виражені явища алергічного кон'юнктивіту, який нелегко припинити.

Техніка постановки проби: краплю контрольного розчину закачують в нижній кон'юнктивальний мішок. Якщо через 10-15 хвилин не з'явиться ніякої реакції, то в той же мішок закачують краплю розчину АГ в концентрації, що дала слабопозитивну реакцію при шкірному тестуванні. Якщо реакція відсутня, через 15-20 хвилин закачують краплю наступної концентрації, в 10 разів більшої за попередню тощо до нерозведеного АГ. Реакція вважається позитивною при появі зуду повік, почервоніння, сльозотечі та, можливо, хімоза. При появі цих симптомів необхідно промити слизову оболонку повік 2% розчином борної кислоти, після чого закапати в кон'юнктивальний мішок 1-2 краплю 0,1% розчину адреналіну та ввести антигістамінний препарат.

Дітям провокаційні алергологічні тести можна проводити починаючи з 5 років – назальний і, при нагальній необхідності, з 10 років, - кон'юнктивальний тест. Інгаляційний провокаційний тест проводити небажано.

При проведенні **інгаляційного** провокаційного тесту АГ вводиться інгаляційно за допомогою аерозольного інгалятора. Реакція бронхів реєструється за

допомогою спірометрії, зокрема показника $ОФВ_1$. На початку тестування хворий вдихає тест-контрольну рідину (1,5 мл на протязі 2-3 хвилин) після чого реєструють показники спірографії. Після цього хворий вдихає в тій самій кількості алерген у концентрації, в 10 разів меншій ніж та, що визвала позитивну шкірну реакцію, при відсутності реакції проводиться постійно збільшення концентрації АГ на порядок. Тест вважається позитивним при зменшенні $ОФВ_1$ більше, ніж на 20%. У певній мірі замість $ОФВ_1$ можна використати пікфлуометрію (зменшення пікової швидкості видиху на 20% і більше). Виражений спазм бронхів, що розвинувся після проби, купують бронходилататорами.

За один день тестують на більше одного АГ в зв'язку з можливістю виникнення пізніх реакцій через 6-12 годин у вигляді приступів ядухи.

Для визначення холодової алергії існує експозиційна **холодова проба**. Для її проведення шматок льоду 2-3 см в діаметрі прикладають до шкіри долонної поверхні передпліччя та закріплюють за допомогою бинта на 3 хвилини. Через 5-10 хвилин після видалення льоду при позитивній реакції на шкірі виникає уртикарний пухир, частіше без псевдоподій, який по формі співпадає з контурами шматку льоду. При негативній реакції виникає лише нерізка гіперемія. Експозиційну пробу можливо проводити в іншій модифікації, використовуючи пробірку з кусочками льоду, яку кріплять до шкіри на 10 хвилин.

Для визначення теплової алергії, що перебігає за псевдоалергічними механізмами, проводять експозиційну **теплову пробу**. Для цього пробірку з гарячою водою температурою 40-42°C кріплять до долонної поверхні передпліччя на 10 хвилин. Позитивна реакція характеризується появою пухирця на місці контакту з пробіркою.

Додаток 3

Аналіз функції зовнішнього дихання

(за Ю.М.Мостовим зі співавт., 2001 зі скороченням і змінами)

1. Спірографія

Функція зовнішнього дихання вивчається за допомогою спірографів, які дають візуальне (на моніторі комп'ютера) чи графічне зображення **спірограми**.

При аналізі спірограми оцінюють *об'ємні, швидкісні характеристики та показники легеневої вентиляції* (див.рисунок 4).

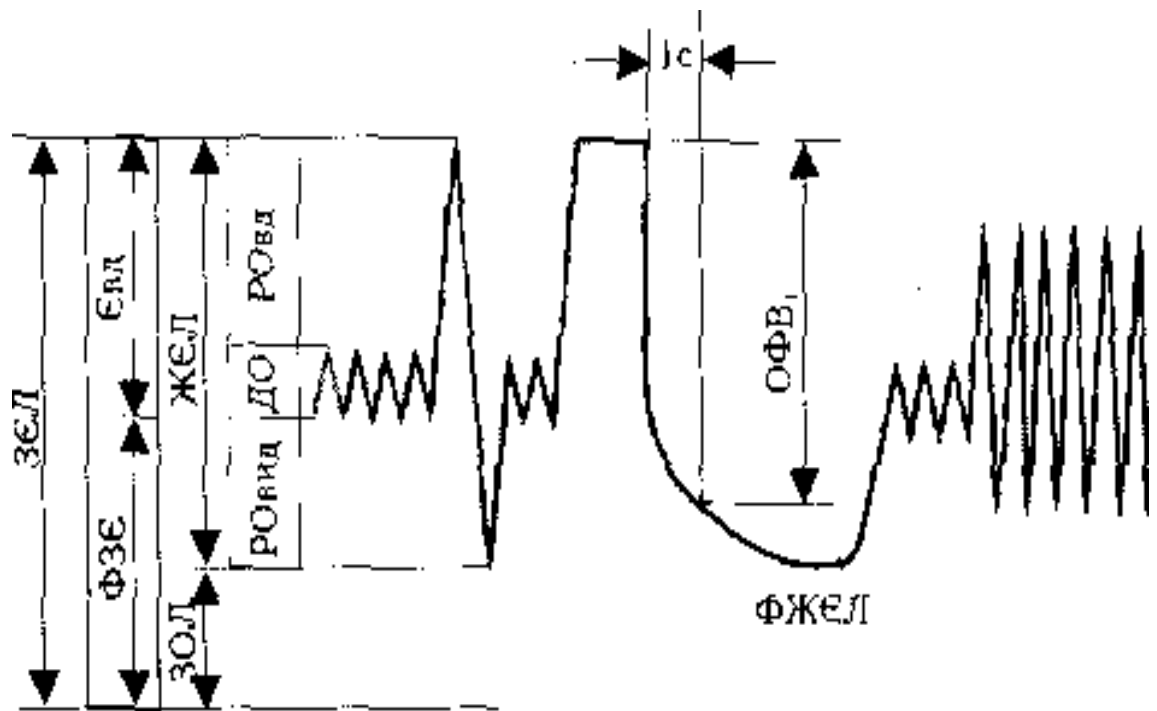


Рисунок 4. Спірографічні показники

Об'ємні показники

ДО (дихальний об'єм) — це об'єм повітря, що надходить в легені за 1 вдих при спокійному диханні (норма 500-800 мл). Показники ДО змінюються залежно від рівня вентиляції. Частина ДО, що бере участь в газообміні, називається альвеолярним об'ємом (АО) і дорівнює 2/3 ДО. Решту його (1/3) становить об'єм функціонального мертвого простору (ФМП), що складається з анатомічного мертвого простору (150—200 мл) та альвеолярного мертвого простору. В нормі повний мертвий простір близький до анатомічного.

РОвд (резервний об'єм вдиху) — максимальний об'єм, який можна додатково вдихнути після спокійного вдиху (норма 1000-2000 мл).

РОвид (резервний об'єм видиху) — максимальний об'єм, який можна додатково видихнути після спокійного видиху (1000-1500 мл — 25%ЖЄЛ).

Євд (ємність вдиху) — сума ДО та РОвд, характеризує здатність легеневої тканини до розтягнення.

ЖЄЛ (життєва ємність легень) — сума ДО, РОвд та РОвид, максимальний об'єм, який можна вдихнути після максимально глибокого вдиху (норма 3000-5000 мл). Ця величина залежить від віку (до 35 років вона збільшується, потім поступово зменшується), статі (у жінок — менше, ніж у чоловіків), зросту та маси тіла, а також від положення тіла. В нормі ЖЄЛ дуже мінлива величина, може у здорових осіб відхилятися від належної на $\pm 15 - 20\%$. Тому практично треба звертати увагу на значення ЖЄЛ нижче 80% від належної.

ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень) — це об'єм повітря, який можна видихнути при форсованому видиху після максимального вдиху (норма — 70-80% ЖЄЛ).

ЗОЛ (залишковий об'єм легень) — об'єм, який залишається в легенях після максимально повного видиху. У молодих осіб в нормі не більше 25-30% ЗЄЛ (див. нижче), а в осіб похилого віку близько 35% від ЗЄЛ (норма 1000-1500 мл).

ФЗЄ (функціональна залишкова ємність) — об'єм повітря, що залишився в легенях на рівні спокійного видиху, сума РОвид і ЗОЛ (в нормі 40-50% ЗЄЛ).

ЗЄЛ (залишкова ємність легень) — сума ЖЄЛ та ЗОЛ, максимальний об'єм, який можуть вмістити легені на висоті глибокого вдиху.

Показники легеневої вентиляції

В режимі спокійного дихання визначаються ДО та ХОЛ (хвилинний об'єм легень) — величина загальної вентиляції за 1 хвилину при спокійному диханні (норма 6-8 л за 1 хвилину). Цей показник дуже мінливий та залежить від частоти дихання (ЧД) та ДО.

МВЛ — максимальна вентиляція легень, максимальний хвилинний об'єм, максимальна дихальна ємність — це максимальний об'єм повітря, який може бути провентильований за 1 хв., характеризує функціональну здатність апарату зовнішнього дихання. Норма 50-180 л.

$$МВЛ = ДО_{\max} \cdot ЧД_{\max}.$$

Цей показник залежить від статі, віку, маси тіла та зросту, положення тіла. Він чутливий до стану нервової системи, на його величину можуть впливати емоції пацієнта.

Швидкісні показники

ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за першу секунду) — це об'єм повітря, що видихається за першу секунду при максимально швидкому видиху і виражається у відсотках до ФЖЄЛ. Здорові люди за першу секунду видихають не менше 70% ФЖЄЛ.

Проба Тифно (тест Тифно) ОФВ₁/ЖЄЛ в %, в нормі дорівнює 70-75%.

МОШ₂₅ — максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25% ФЖЄЛ.

МОШ₅₀ — максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 50% ФЖЄЛ.

МОШ₇₅ — максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 75% ФЖЄЛ.

Ці показники мають найбільшу цінність у діагностиці початкових порушень бронхіальної провідності. За нижню межу норми показників потоку приймають 60% від належної величини.

СОШ₂₅₋₇₅ — середня об'ємна швидкість форсованого видиху, за певний період вимірювання від 25 до 75% ФЖЄЛ. Відображає стан дрібних дихальних шляхів. Для виявлення ранніх обструктивних порушень є більш інформативним показником, ніж ОФВ₁.

Типи вентиляційної недостатності

Порушення функції апарату зовнішнього дихання зумовлені різними патологічними процесами дихальних шляхів. Залежно від механізмів виділяють обструктивні, рестриктивні та змішані порушення вентиляції легень.

Обструктивний тип вентиляційної недостатності (від латинського obstruction — перепона) виникає внаслідок звуження дихальних шляхів та підвищення опору руху повітря. Перешкоди рухові повітря можуть спостерігатись як у верхніх дихальних шляхах, так і в нижніх. При ускладненні проходження повітря у дихальних шляхах

порушується не тільки вентиляція легень, але й механіка дихання. Через утруднення видиху різко збільшується робота дихальних м'язів.

Рестриктивний (обмежувальний) (від лат. grestrictio — обмеження, зменшення) тип порушення вентиляції зумовлений зменшенням дихальної поверхні легень або зменшенням здатності легеневої тканини до розтягнення.

Для центральної обструкції (у великих бронхах) характерне збільшення ЗОЛ/ЗЄЛ, ЗЄЛ, різке зменшення ОФВ₁, зменшення ІТ, зменшення ЖЄЛ.

Для периферійної обструкції (в дрібних бронхах) характерне різке зниження МОШ₇₅, МОШ₅₀, збільшення ЗЄЛ, при цьому ЖЄЛ не змінюється або мало змінюється.

Частіше зустрічається комбінація перерахованих змін — генералізована обструкція.

Рестриктивний тип вентиляційної недостатності характеризується зменшенням ЖЄЛ, ЗЄЛ, причому ЗОЛ залишається нормальним.

Змішаний тип порушення вентиляції характеризується наявністю ознак як обструктивних, так і рестриктивних вентиляційних розладів, а саме зменшенням ЖЄЛ, ЗЄЛ, підвищенням ЗОЛ та зменшенням ОФВ₁, МОШ₇₅, МОШ₅₀.

Таблиця 10

Типи вентиляційної недостатності за показниками спірографічного дослідження

Типи вентиляційної недостатності	Спірографічні показники
Обструктивний	ЖЄЛ > ОФВ ₁ ОФВ ₁ /ЖЄЛ ЖЄП = ОФВ ₁ > ОФВ ₁ /ЖЄЛ
Рестриктивний	ЖЄЛ < ОФВ ₁ < ОФВ ₁ /ЖЄЛ
Змішаний	ЖЄЛ = ОФВ ₁ < ОФВ ₁ /ЖЄЛ ЖЄЛ > ОФВ ₁ < ОФВ ₁ /ЖЄЛ

Ступені вентиляційних порушень

Показник	Обструктивні порушення				
	Відсутні	легкі	помірні	важкі	вкрай важкі
ЖЄЛ %	> 80	>80	>80	зменшення	різке зменшення
ОФВ ₁ /ЖЄЛ%	>75	60-75	40-60	<40	<40
ОФВ ₁	>80	70-79	50-69	36-50	<36
МВЛ %	>80	65-80	45-65	30-45	<30
ЗЄЛ %	80-120	120-150	150-175	>200	>200

Петля „потік – об”єм”

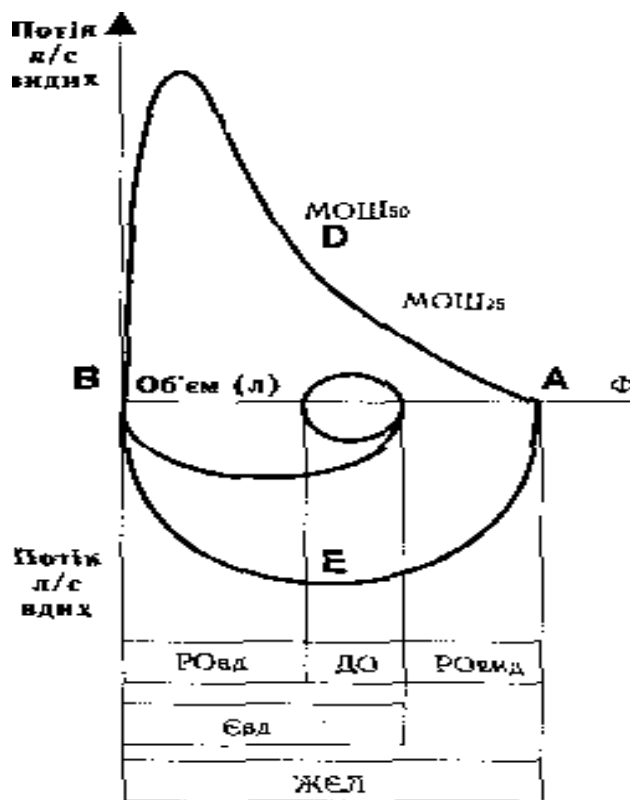


Рисунок 5. Нормальна петля співвідношення об'ємної швидкості потоку і об'єму в процесі максимальних вдиху і видиху

Вдих починається у точці А, а видих — у точці В. Пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ) спостерігається у точці С. Максимальний експіраторний потік в середині життєвої ємності ($V_{\max} = 50\%$) відповідає точці D, максимальний інспіраторний потік (МОШ₅₁) — точці E.

РО — резервний об'єм.
 ДО — дихальний об'єм.

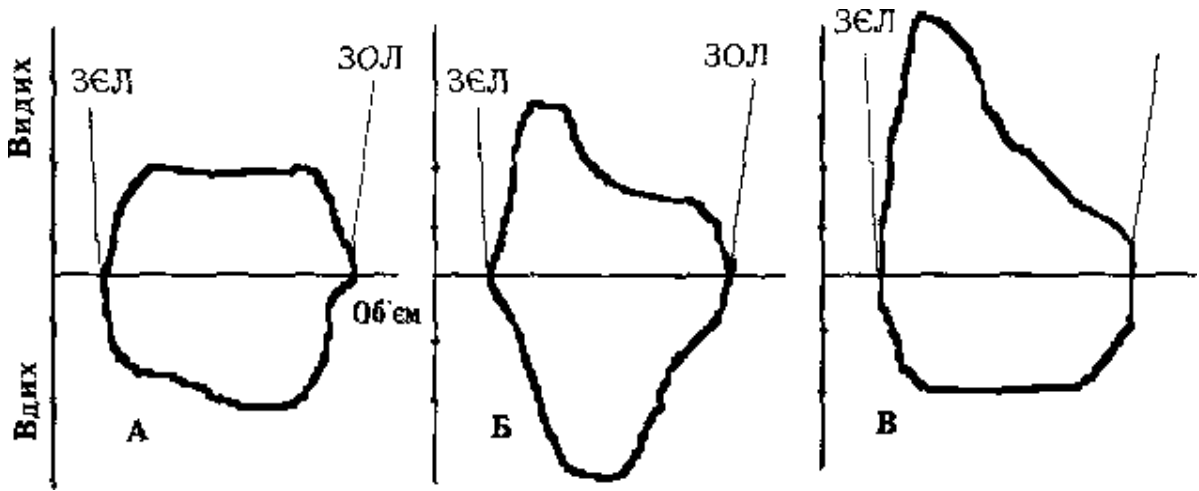


Рисунок 6. Зміни обструкції при вдиху та видиху.
А.Фіксована обструкція. Б.Мінлива внутрішньогрудна обструкція.
В.Мінлива позагрудинна обструкція.

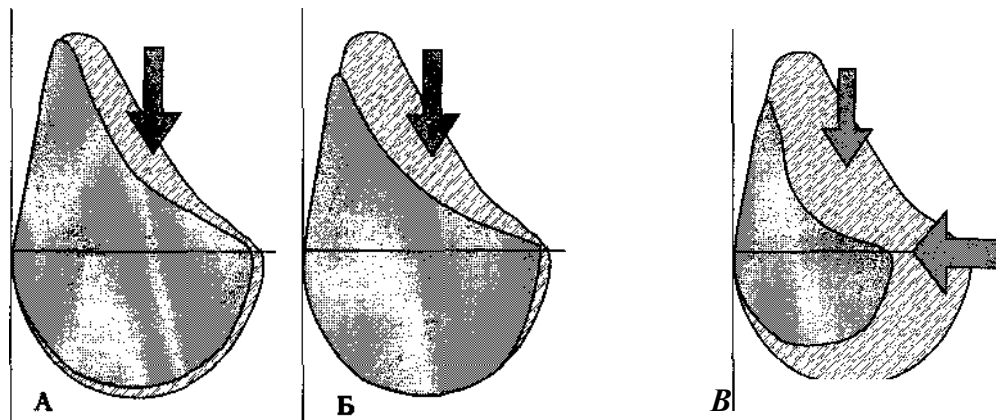


Рисунок 7. Зміни петлі „потік-об'єм” при обструктивному синдромі:
А. Легкий ступінь. Б.Середній ступінь важкості. В.Важкий ступінь.

2. Пікфлуометрія

Пікфлуометрія — визначення пікової швидкості видиху (ПШВ), яка вимірюється в літрах за секунду, для оцінки ступеня обструкції дихальних шляхів. Проведення моніторингу ПШВ надає лікареві максимальну інформацію про стан хворого, ефективність його лікування, а також, при застосуванні самими пацієнтом дозволяє йому налагодити самоконтроль за перебігом захворювання, визначити оптимальний час для прийому бронхолітиків і, при потребі, визначитися з необхідністю звернення до лікаря.

Показники ПШВ корелюють з $ОФВ_1$, що вважається кращим показником для оцінки ступеня обструкції дихальних шляхів і вимірюється за допомогою спірометра, а також із опором дихальних шляхів, який визначається методом плетизмографії. І хоча визначення ПШВ не може повністю замінити спірометрію та плетизмографію, воно постає їх цінним та інформативним доповненням.

Основні завдання моніторингу ПШВ:

1. Планування лікування обструктивних захворювань легень.
2. Оцінка ефективності лікування бронхообструктивних захворювань.
3. Прогнозування загострень бронхіальної астми.
4. Оцінка ступеня гіперреактивності бронхів.
5. Визначення зворотності бронхіальної обструкції.

Існують дві модифікації пікфлуометра:

1) стандартний, який вимірює ПШВ в діапазоні 60-800 л/хв і може застосовуватися як дорослими, так і дітьми;

2) пікфлуометр, що вимірює ПШВ в діапазоні 30-370 л/хв, і використовується, як правило, пацієнтами з низьким потоком повітря: маленькими дітьми та хворими з важкими формами обструкції.

Слід пам'ятати, що пікфлуометрія в значній мірі залежить від раціональних дій пацієнта. Тому його потрібно чітко проінструктувати про те, як належить виконувати маневр форсованого видиху. Для зменшення впливів зусиль пацієнта на значення ПШВ необхідно процедуру вимірювання ПШВ проводити тричі з невеликими перервами. За остаточний результат обирається найбільший показник ПШВ.

Діти можуть опанувати пікфлуометрію, як правило, з 5-6 річного віку. Існують спеціальні дитячі пікфлуометри.

Методика дослідження

Пацієнтові треба знати:

- як і коли використовувати пікфлуометр;
- як записувати результати ПШВ у щоденник і позначати їх на графіку;
- як інтерпретувати дані показників ПШВ;
- як поводитись при отриманні певних даних ПШВ;
- яку інформацію за результатами пікфлуометрії негайно повідомити лікареві.

ПШВ вимірюється пацієнтом самостійно вранці (відразу ж після сну або коли він прокидається внаслідок нападу ядухи) і ввечері перед сном. Отримані значення ПШВ заносяться у спеціальний індивідуальний щоденник спостереження, який додається до кожного пікфлуометра. Важливою діагностичною ознакою є різниця між ранковим та вечірнім значеннями ПШВ. В нормі ранкові і вечірні значення ПШВ є практично однаковими, графік нагадує пряму лінію. В разі значних добових коливань ПШВ графік нагадує криву з великою амплітудою, що свідчить про відсутність контролю за бронхіальною обструкцією і важкий стан пацієнта.

Методика використання пікфлуометра досить проста. Пацієнт насамперед перевіряє, чи показник приладу стоїть на відмітці "0". Потім бере пристрій так, щоб пальці не торкалися шкали та пазу, і тримає його горизонтально. Всі виміри проводяться в одному положенні

тіла — краще стоячи, але можна сидячи і лежачи. На початку треба дихати спокійно та рівно. Надалі слід зробити максимально глибокий вдих, взяти мундштук приладу до рота, щільно обхопити його губами і швидко видихнути у пристрій, не перекриваючи отвору мундштука язиком. Показник ПШВ (л/хв., ум. од) реєструється шкалою пікфлуометру. Визначені таким чином дані заносяться у щоденник та на графік у вигляді крапок, які в подальшому з'єднуються лініями.

Графік змін ПШВ слід оцінювати за кількома параметрами: візуально — за формою графіку, кількісно — за максимальним значенням ПШВ і добовими коливаннями ПШВ. Важливо оцінити нормальне значення ПШВ для даного конкретного пацієнта. За норматив ПШВ прийнято брати середнє найкраще для даного хворого значення, яке визначається у нього в період ремісії при доброму самопочутті. Є рекомендації використовувати нормативні значення ПШВ, що розраховуються відповідно зросту, віку та статі (існують спеціальні таблиці).

Оцінка ефективності лікування бронходилататорами та інгаляційними глюкокортикоїдами

При тривалому використанні бронходилататорів ПШВ необхідно вимірювати до і після застосування препарату. Значення ПШВ після вживання бронхолітика менше, ніж 80% від належного або відхилення добових коливань ПШВ більше, ніж на 20% потребують проведення активнішої терапії або госпіталізації хворого до спеціалізованого відділення.

Якщо лікування пацієнта адекватне, то значення ПШВ досягає найкращого для даного хворого значення, зникає „ранковий провал”. Графік при цьому наближається до прямої лінії.

Прогнозування загострень БА та ХОБ

Суб'єктивні відчуття бронхоспазму у хворих на БА та ХОБ часто значно відстають від реального розвитку бронхіальної обструкції. На графіку ПШВ початок розвитку бронхоспазму об'єктивно реєструється як падіння значень відносно найкращого або як поява „ранкових провалів”. Дуже часто зниження показника ПШВ спостерігається за кілька днів до появи симптомів бронхообструкції. У таких випадках лікар і хворий можуть заздалегідь прийняти рішення про посилення терапії, щоб попередити напад ядухи. Пацієнту необхідно розцінити цей факт як попередження, що його захворювання виходить із-під контролю і відразу ж звернутися до лікаря.

Оцінка ступеню гіперреактивності бронхів

Ознакою наявності у пацієнта синдрому гіперреактивності бронхів є зниження ранкових показників ПШВ відносно вечірніх більше, ніж на 20%, що має назву „ранковий провал”. Навіть один „ранковий провал” протягом тижня свідчить про наявність гіперреактивності бронхів. Більш точним методом є тест із специфічним антигеном, який викликає бронхообструкцію. Зникнення „ранкових провалів” є результатом правильного лікування.

Визначення зворотності бронхіальної обструкції

Проводиться за допомогою пікфлуометра та β_2 -агоніста швидкої дії (беротек, сальбутамол, вентолін тощо).

Вимірюється початкове значення ПШВ ($PШВ_1$). Потім пацієнт проводить інгаляцію β_2 -агоністом швидкої дії і через 15 хвилин повторює вимірювання ПШВ за допомогою пікфлуометра ($PШВ_2$). Ступінь бронхіальної обструкції (БО) розраховується за формулою:

$$BO = (PШВ_2 - PШВ_1) : PШВ_1 \times 100\%$$

Таблиця 12

Критерії вираженості зворотності бронхіальної обструкції

Ступінь вираженості	Обструкція у %
Значна	>25
Помірна	15 – 24
Незначна	10 – 14
Негативна реакція	<10

Таблиця 8

ХАРАКТЕРИСТИКА ШКІРНИХ ТЕСТІВ ДЛЯ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ

ТЕСТ	ХАРАКТЕРИСТИКА	АЛЕРГЕНИ	ПОКАЗАННЯ	ОБЛІК РЕЗУЛЬТАТУ	РЕЗУЛЬТАТ			
					Слабкопозитивний (+)	Позитивний (++)	Різно позитивний (+++)	Гіперреактивний
Крапельний	Фізіологічний, специфічний, безпечний, найменш чутливий	Хімічні сполуки лікарські препарати	Перший етап дослідження на чутливість до особливо небезпечних алергенів	20 хвилин 24 години	Незначна гіперемія	Гіперемія, набряк	Пухирець	Значна гіперемія
Аплікаційний	Придатний для реєстрації алергічних реакцій 4 типу	Хімічні сполуки	Визначення етіології контактного дерматиту	24 години + 0,5 – 1 година	Злушення епітелію або шорсткуватість шкіри без гіперемії, або гіперемія до 10 мм	Гіперемія та припухлість 10 – 30 мм	Гіперемія понад 30 мм, набряк, висипи	Псевдоподії
Тест уколом	Найбільш технологічний, уніфікований, безпечний, високоспецифічний	Будь-які неінфекційні алергени	Алергічні реакції 1 типу	15 – 20 хвилин	Папула 3 мм	Папула 4 – 6 мм	Папула 7 – 10 мм	Папула 11 мм і більша
Скарифікаційний	Помірно специфічний, помірно чутливий	- * -	- * -	- * -	Папула 2 – 4 мм	Папула 5 – 10 мм	Папула 11 – 15 мм	Папула 16 мм і більша
Внутрішньошкірний	Високочутливий, малоспецифічний, відносно небезпечний	Неінфекційні, інфекційні алергени	Завершальний етап тестування з неінфекційними алергенами, діагностика чутливості до інфекційних алергенів	- * - або 24 години (для інфекційних алергенів)	Папула 6 – 9 мм	Папула 10 – 15 мм	Папула 16 – 20 мм	Папула 21 мм і більша

Розділ 4. ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АЗ

В цьому розділі викладені основні принципи лікування АЗ. Окремі питання лікування конкретних форм АЗ будуть додатково викладені у відповідних розділах.

Лікування АЗ включає 4 основних напрямки:

1. *Освіту хворих.*
2. *Елімінаційну терапію.*
3. *Алерговакцинацію (специфічну імунотерапію - СІТ).*
4. *Фармакотерапію.*

4.1. Освіта хворих і співпраця з ними.

Освіта хворих і співпраця з ними є нерозривними. Слід визнати, що наші лікарі недооцінюють такий захід, як освіта хворих. За даними науковців Росії (А.Г.Чучалін, 1999), кошти, що вкладаються в освітні програми для хворих, потім оплачуються у 20-кратному розмірі. По-суті, певна освіта хворих постійно проводиться при призначенні хворому лікування, періодичних обстеженнях. Однак ефективність такої нецілеспрямованої індивідуальної роботи є низькою, тоді як колективні заняття і краще сприймаються, і діє позитивний приклад інших хворих.

Отже, освіту хворих з АЗ слід проводити шляхом:

- 1) колективних занять (відомі "школи хворих на БА");
- 2) популярних передач в засобах масової інформації;
- 3) друкованих видань.

Зміст основних заходів при АЗ, на наш погляд, повинен включати:

- А) елімінаційні заходи;
- Б) особливості поведінки при проведенні СІТ;
- В) сутність фармакотерапії;
- Г) уміння контролювати функцію зовнішнього дихання (ФЗД).

4.2. Елімінаційні заходи.

Для того, щоб працювати в цьому напрямку з хворими, лікар сам повинен чітко знати напрямки елімінаційної терапії. Він повинен знати основні АГ, які є типовими для його регіону, календар їх пилкування чи строки спороутворення грибів. Окрім цього він повинен враховувати і наявність екологічно небезпечних підприємств в регіоні, характер харчування населення, його ментальність, особливості організації охорони здоров'я та багато іншого, що формує його як професіонала.

Елімінаційну терапію (якщо мова не йде про короткотерміновий захід) реально можуть здійснити тільки самі хворі. Тому освіта хворих, співпраця з ними ("комплаєнс") є дуже важливим заходом і, в певній мірі впливає на прогноз АЗ.

Елімінаційні заходи при полінозі.

Для лікаря-алерголога дуже важливим є знання регіональних термінів пилкування рослин з найвираженішими сенсibiliзуючими властивостями (орієнтовний календар пилкування рослин в Україні наведено у розділі 6).

При полінозі у сезон пилкування також є доцільним:

- обмежити перебування на повітрі;
- завісити кватирки мокрою марлею;
- не відкривати вікон у машині;
- щоденно проводити вологе прибирання кімнат;
- пам'ятати, що система кондиціонування повітря не виключає появи пилку у кімнатах, але цього можна досягнути у спеціальних “безалергенних палатах”;
- виключити вживання у їжу продуктів, лікарські препарати, куди може входити пилок чи інші частини цих рослин.

Між пилом рослин, а також певними видами овочів і фруктів можуть бути перехресні реакції. Так, полин може мати спільні детермінанти з тміном, анісом, болгарським перцем; пилок таких дерев, як вільха, ліщина, береза може давати перехресні АлР з АГ яблука, горіхів. У осіб з гіперчутливістю до злакових трав може бути алергія на хлібопродукти.

Поза сезоном пилкування хворі не повинні вживати у їжу:

- мед, який, за зрозумілими причинами, містить у собі різний пилок;
- обережно вживати яблука, цитрусові, суниці;
- не бажано вживати сирих овочів (моркви, бобових).

Оскільки алергія до пилку інколи комбінується з алергією до певних видів мікрогрибів, спори яких також можуть інтенсивно розсіюватися у повітрі, доцільно у будь-яку пору року:

- не працювати осінню та весною у саду на дачі, бо пріла трава, листя є джерелом пліснявих грибів;
- досить обережно вживати у їжу дріжджове тісто, шампанське, пиво, квас;
- лікувати грибкові захворювання шкіри, нігтів, волосся.
- при наявності кондиционерів у машині слід заходити до неї після того, як вона розігріється і попрацює не менше 5 хвилин (викид спорів грибів у кондиционері машини).

Для попередження розмноження грибів у приміщенні є спеціальні підсушувачі повітря. Не слід заводити кімнатні рослини. Поверхні, на яких є сліди росту грибів, доцільно обробляти фунгіцидами.

Кондиционери дозволяють знизити кількість пилку у повітрі, але це стосується сучасних кондиционерів, які треба періодично чистити згідно інструкції. Існують і спеціальні пристрої для зменшення концентрації різних часток у повітрі (фільтрація з механічним, електростатичним осаджуванням), спеціальні фільтри для систем опалення. Є і невеликі різноманітні фільтри, які корисні як для хворих на поліноз, так і при наявності алергії до компонентів домашнього пилу.

При алергії до побутових алергенів рекомендується:

- використовувати спеціальне покриття на постіль (виробляється в Україні);
- прати білизну у горячій воді (не нижче 70°C);
- підтримувати вологість у квартирі не вище 50%;
- замінити коврові покриття на лінолеум, дерев'яні покриття, паркет;
- не спати на м'яких меблях;

- вилучити всі “пилезбірники”, тобто, предмети і речі, які адсорбують на собі пил;
- чистку пирососами 1 раз на тиждень з фільтрами HEPA, що затримують алергени;
- застосувати акарициди – спеціальні розчини для знищення мікрокліщів (Acarosan, Acardust), бензилбензоат, 3% розчин таніну;
- періодично виносити речі на мороз, опромінювати УФО.

У вітальні необхідно:

- Не палити;
- Шерстяні покривала, коври (замінити на хлопкові чи синтетичні);
- Не тримати домашніх тварин, риб;
- Не користуватися освіжувачами повітря, інсектицидами, нафталіном;
- Мати на кухні витяжку;
- Регулярно (у відсутності хворого) проводити вологі прибирання;
- Відносна вологість повітря повинна бути 35-50%, температура – не вища за 22°C;
- Бажано мати кондиционери повітря.

Деякі акарициди (бензил бензоат, танінова кислота тощо) при регулярному застосуванні в певній мірі знищують популяцію кліщів. Більш ефективним є застосування спеціальних щільних тканин і покриттів.

У спальні необхідно:

- М’які меблі, коври, порт’єри замінити. Підлога повинна бути дерев’яною чи вкрита лінолеумом, меблі – дерев’яними чи металевими, на вікнах – жалюзі чи х/б штори. Все повинно пратися чи митися.
- У шафі не зберігати ковдри, фетрові шляпи, шерстяні вироби і все, що збирає пил. Дверця шафи повинні щільно закриватися.
- Двері і вікна повинні бути добре підігнаними, в період забруднення навколишнього повітря, вітру вони мають бути щільно зачиненими.
- Вологе прибирання проводити 1-2 рази на тиждень. Хворому заходити до спальні через 3-4 години після прибирання.
- Подушки мати з поролону, прати подушки і постільну білизну слід 1 раз на тиждень при температурі не нижче 55°C .
- Матрац помістити до пластикового чохла із застібкою “блискавка”.
- Дитина не повинна грати м’якими іграшками.

При алергії до шерсті кішок, собак, слід зробити все можливе, щоб позбавитися тварини в квартирі. Але й через декілька місяців після цього в повітрі приміщення можуть бути виявлені залишки АГ тварини. Найбільшу небезпеку являє епідерміс кішок, який є летучим і затримується тільки фільтрами з діаметром отворів 3 мм.

Особам, що утримують собак слід знати, що різні породи цих тварин мають АГ різної сили, але безпечних у цьому плані не буває.

При алергії до тарганів слід постійно знищувати цих комах. Але необхідно пам’ятати про небезпечність для хворих на алергію дезинсектицидів.

При алергії до епідермальних АГ слід пам'ятати також про можливість розвитку перехресних алергічних реакцій на м'ясо тварин і сироваткові препарати, отримані від цих видів тварин (наприклад, на конячу, бичачу, протидифтерійну сироватки, що застосовуються з лікувальною і діагностичною метою, наявність конини у певних видах ковбас).

Крім того, слід пам'ятати про загальні заходи, які будуть корисними для хворих з будь-якою алергією, бо можуть викликати псевдоалергічні, перехресні реакції, неспецифічну гіперреактивність тощо.

Так, при наявності у батьків (особливо у обох) АЗ, слід очікувати можливості виникнення алергії у дитини. Тому, у період вагітності жінці слід уникати паління, алкоголю, наркотиків, лікарських засобів, інфекцій, які підвищують вірогідність виникнення алергії і наближують строк її клінічних проявів.

У ранньому дитячому віці важливе значення також мають:

1. Особливості харчування в дитячому віці, зокрема, ранній перехід на штучне вигодовування;

2. Наявність у квартирі домашніх тварин, риб, птахів.

Слід пам'ятати, що найбільш небезпечними харчовими продуктами в плані алергії в будь-якому віці (а, особливо, у дитячому) є:

кава, какао, шоколад, цитрусові, полуниці, суниці, яйця, мед, риба, ікра, краби, раки, молоко, морква, буряк, томати, горіхи.

Загальними факторами, які можуть сприяти виникненню АЗ, зокрема, АР є: пора року, коли народилася дитина; щеплення, умови життя, паління (пасивне, активне), наявність домашніх тварин, риб; хімія у побуті та на роботі; маніпуляції у порожнині рота, часте введення в ніс, інгаляційно лікарських препаратів, хірургічні операції.

Тільки співпраця з хворими є запорукою ефективною СІТ, бо розуміння ними сутності СІТ, регулярності введення АГ, тривалості лікування, можливості виникнення певних ускладнень має дуже важливе значення. Оскільки проведення СІТ побудовано на дозованому введенні "причинних" АГ, слід зробити все можливе, щоб зменшити неконтрольоване надходження відповідних АГ до організму хворого.

Хворий повинен періодично (а при виникненні суттєвих змін у стані здоров'я, наявності значних місцевих реакцій - невідкладно) інформувати лікаря про всі нюанси перебігу захворювання, стан після введення АГ тощо.

Сутність фармакотерапії АЗ потрібно роз'яснювати хворим для того, щоб вони не тільки розуміли основне з механізму дії препаратів, які їм призначаються, але й їх побічні ефекти. Не слід приховувати те, що кожний фармакопрепарат корисний настільки, наскільки вище співвідношення корисність / побічна дія.

При цьому ми вважаємо, що хворі повинні розуміти сутність фармакоеконіміки, тобто, їм слід пояснювати, що найбільш ефективний препарат, як правило, є найбільш економічно вигідним.

Якщо говорити конкретно, то щодо антигістамінних препаратів хворі повинні знати про тривалість їх дії, оптимальні строки застосування, можливості, основні

побічні ефекти, працездатність під час прийому, основні побічні ефекти (дія на ЦНС, провідну систему серця).

Слід порушити їх безпечне відношення до еуфіліну, теофедрину і, навпаки, надмірно насторожене щодо β_2 -агоністів, інгаляційних глюкокортикостероїдів - ІГКС.

Оториноларингологам слід змінювати безпечне відношення багатьох хворих до тривалого застосування деконгестантів, небезпечності їх самостійного призначення дітям. Слід роз'яснювати високу здатність слизової оболонки носа швидко всмоктувати лікарські препарати. До введення препаратів ендоназально слід відноситися майже з такою ж відповідальністю, як до введення у вену!

Призначаючи кромони, ІГКС (інгаляційні глюкокортикостероїди) слід пояснити, що їх ефект не настане раніше, ніж через 2-3 тижні і що ці препарати значно безпечніші, ніж системні ГКС. Хворого слід навчити користуватися інгаляційними препаратами, інакше користь від їх застосування буде незначною. Вони повинні обов'язково прополіскувати рота після застосування ІГКС. Виникнення незвичних відчуттів, раптова неефективність препаратів повинна змусити хворого звернутися до лікаря.

Контроль функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Уміння хворими застосовувати пікфлоуметри для контролю за ФЗД є дуже важливим заходом. Це потрібно роз'яснювати хворим, працювати в групах, навчаючи їх цьому методу, застосуванню β_2 -агоністів на підставі показань ФЗД.

Зараз постійно вживається поняття "якість життя" (ЯЖ), що є незрозумілим не тільки для хворих, але й для частини лікарів. Хворі повинні зрозуміти, що навіть при невиліковуваних захворюваннях лікарі можуть ефективно допомагати хворим, поліпшуючи їх якість життя. У таблиці 13 наведено параметри ЯЖ:

**ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ЯКОСТІ ЖИТТЯ
(ЗА ВИЗНАЧЕННЯМ ВОЗ, 1995)**

КРИТЕРІЇ	ОСНОВНІ ПАРАМЕТРИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЇХ СКЛАДОВІ
ФІЗИЧНІ	СИЛА, ЕНЕРГІЯ, ВТОМЛЮВАНІСТЬ, БІЛЬ
ПСИХОЛОГІЧНІ	ДИСКОМФОРТ, СОН, ВІДПОЧИНОК, ПОЗИТИВНІ ЕМОЦІЇ, МИСЛЕННЯ, ПАМ'ЯТЬ, МОВА, КОНЦЕНТРАЦІЯ, САМООЦІНКА, ЗОВНІШНІЙ ВИГЛЯД, НЕГАТИВНІ ЕМОЦІЇ
РІВЕНЬ	ПОВСЯКДЕННА АКТИВНІСТЬ, ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ, ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІДЛІКІВ І ЛІКУВАННЯ
СУСПІЛЬНЕ ЖИТТЯ	ОСОБИСТІ ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ, ГРОМАДСЬКА ЦІННІСТЬ СУБ'ЄКТА
ОТОЧУЮЧЕ СЕРЕДОВИЩЕ	ДОБРОБУТ, БЕЗПЕКА, ПОБУТ, ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ, ДОСТУПНІСТЬ І ЯКІСТЬ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА СОЦІАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, ДОСТУПНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ, МОЖЛИВІСТЬ ОТРИМАННЯ ОСВІТИ, ВІДПОЧИНОК, ЕКОЛОГІЯ (ПОЛЮТАНТИ, ГАМІР, НАСЕЛЕННІСТЬ, КЛІМАТ)
ДУХОВНІСТЬ	РЕЛІГІЯ, ОСОБИСТІ ПЕРЕКОНАННЯ САМОСТІЙНОСТІ

ВООЗ рекомендує визначати ЯЖ, як індивідуальне співвідношення свого стану в житті суспільства у контексті культури, існуючих систем цінностей суспільства та індивідуума, його планів, можливостей, ступеню загального дискомфорту. Інакше, ЯЖ - ступінь комфортності людини, як в собі, так і в суспільстві.

Якщо для лікарів оцінка ЯЖ дозволяє глянути "повз хворобу", то для хворих це поняття дозволяє зосередити увагу на позитивних аспектах життя і засобах його підсилення.

4.3. Специфічна імунотерапія.

Виходячи з сучасного розуміння імунології, тобто, маючи на увазі, що клітини імунної пам'яті можуть існувати в організмі людини десятки років і іноді все її життя, можна вважати, що АЗ є теоретично невиліковуваним станом. Зрозуміло, що вплив на

клінічні прояви АлР завжди має симптоматичний ефект, але не веде до виліковування захворювання (антигістамінні, бронхолітичні препарати). Навіть кращі препарати, що впливають на ряд патогенетичних механізмів АлР – алергічне запалення, вивільнення медіаторів – глюкокортикостероїди, при всіх своїх позитивних якостях, не можуть вплинути на імунологічну стадію алергічних реакцій і не завадять формуванню клітин імунної пам'яті з відомим наступним каскадом ефектів. Тобто, відміна цих препаратів обов'язково буде вести до відновлення симптомів АЗ.

На обрії з'явилася пептидна технологія лікування імунозалежних захворювань (у тому числі АЗ), вже на підході генетичні засоби лікування, але це, на жаль, поки що тільки перспектива. Тому єдиним методом, який може принципово змінити стан хворого на АЗ поки що залишається специфічна імунотерапія – СІТ.

На думку І.С.Гущина (1998), та інших провідних алергологів світу, перевагами СІТ перед фармакотерапією АЗ є:

- збереження тривалої (іноді – на десятки років чи навіть на все життя) ремісії після завершення успішних курсів СІТ;
- попередження розширення спектру АГ, до яких формується підвищена чутливість;
- попередження утяжчення захворювання та перехід більш легких клінічних проявів алергії у важкі;
- зменшення потреби у протиалергічних препаратах.

В останні десятиріччя зусиллями вчених вдалося встановити ряд імунологічних механізмів СІТ:

- Збільшення кількості розеткоутворюючих Т- і В-лімфоцитів;
- Збільшення напрацювання блокуючих антитіл;
- Зменшення виділення медіаторів алергії;
- Підвищення активності супресорних клітин і механізмів;
- Збільшення клітин, що продукують ІЛ-12;
- Посилення функції Т-лімфоцитів хелперів 1 типу і зниження Т-лімфоцитів хелперів 2 типу;
- Переключення CD4⁺ клітин з Th2- на Th1- фенотип.;
- Підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів;
- Зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного АГ;
- Підвищення виділення МІФ;
- Індукування толерантності В-лімфоцитів, що продукують ІgЕ;
- Посилення функції ізотипічних Т-супресорів;
- Регуляція індукції ІgЕ ідіотиповими антитілами;
- Зниження реактивності медіаторпродукуючих клітин.

До цього слід додати, що, по-перше, існує загальнобіологічна закономірність звикання до подразників, інтенсивність дії чи дози яких поступово зростає. По-друге, як справедливо вказує І.С.Гущин (1980), постійне виділення під впливом АГ медіаторів алергії приводить до зниження у тканин чутливості до них, що сприяє появі позитивного клінічного ефекту.

Переваги СІТ обумовлені дією, що стосується всіх етапів алергічної реакції - така широта відсутня у відомих фармакологічних препаратів.

Деякі важливі тези з офіційного документу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) - WHO POSITION PAPER "Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases", Geneva, January 27-29, 1997 - підтверджують вищенаведену інформацію:

- Застосування імунотерапії алергенами показали її справжню ефективність у хворих на алергічний риніт, кон'юнктивіт, алергічну астму, алергічні реакції на укуси комах.

- Носова, під'язична чи пероральна імунотерапія, при якій вводяться високі дози алергенів, також можуть бути ефективними.

Імунотерапія є єдиним методом, що може вплинути на природний перебіг алергічних захворювань, він також може попередити перехід алергічного риніту у бронхіальну астму.

За даними цього документу ефективність СІТ складає:

При інсектній алергії – 85-95%

При полінозі - 80 - 90%

При цілорічному риніті – 70-80%

При бронхіальній астмі - 70-75%

Як вказують Л.Граммер та М.Шонессі (2000), СІТ зараз і в реальному майбутньому збереже властивості єдиного методу, який може змінити імунологічно опосередковану гіперчутливість хворого до певних алергенів.

Алергенні вакцини (терапевтичні вакцини для АЗ) являють собою очищені водно-сольові екстракти АГ або виділені з них окремі АГ компоненти. Відповідно до вимог Комітету по стандартизації АГ при Міжнародному союзі імунологічних суспільств, терапевтичні вакцини для АЗ стандартизуються за своєю біологічною активністю (міжнародні одиниці — МО). З метою контролю якості АГ для лікування використовуються міжнародні еталони або внутрішні референс-препарати. Стандартизація алергенної активності заснована на тестах *in vitro*, що визначають ІgЕ відповідь, і на тестах *in vivo* — шкірних пробах з відповідними позитивним і від'ємним контролем.

Для дозування лікувальних доз застосовують одиниці NOON (об'єм антигену, що екстрагують із 1 мкг пилку), загального (TNU) або білкового азоту (PNU); 1 PNU дорівнює 0,00001мг білкового азоту в 1 мол. Зразкова еквівалентність 1 PNU = 2,6 TNU = 2 од. NOON.

Проведення СІТ показано у випадках, коли:

- підтверджено ІgЕ-опосередкований характер захворювання;
- захворювання має тривалий перебіг з вираженими проявами;
- неможлива повна елімінація АГ;
- є у наявності потрібний стандартизований АГ;
- існує чітке підтвердження ролі АГ (пилки рослин, побутові алергени, кліщі домашнього пилу, отрута перепончатокрилих).

Вік хворого повинен бути в межах від 5 до 50 років. Кількість причинних АГ бажано, щоб не перевищувала 3 - 4.

Вітчизняними і зарубіжними дослідниками і практичними лікарями у численних дослідженнях доведено позитивну ефективність СІТ при полінозі, атопічній формі БА, алергічного риніту (АР), інсектній алергії.

При лікарській алергії СІТ призначається вкрай рідко, у тих випадках, коли препарат життєво необхідний хворому (наприклад, інсулін при цукровому діабеті). При харчовій алергії — якщо виключення харчового АГ веде до важких наслідків (наприклад, молоко у дітей). При епідермальній алергії СІТ показана в тих випадках, коли виключення контакту з тваринами пов'язано зі зміною професії (зоотехніки, ветеринари, лаборанти тощо), або важкою психологічною травмою при розлученні з тваринами.

Способи застосування СІТ.

В залежності від способу введення АГ розрізняють **парентеральні** методи (підшкірний, внутрішньошкірний, аплікаційний і метод шкірних квадратів) і **неінвазійні** методи: оральний, сублінгвальний, інтраназальний, кон'юнктивальний, інгаляційний та деякі інші нерозповсюджені методи СІТ.

У залежності від тривалості курсів розрізняють цілорічну і передсезонну СІТ.

За приготування розведень АГ в асептичних умовах для проведення СІТ та використання виготовлених розведень несе відповідальність лікар-алерголог, тому у алергологічному кабінеті повинні бути потрібні умови для приготування розведень лікувальних АГ. Для цього можна використати витяжну шафу, де проводяться шкірні проби і яка опромінюється бактерицидною лампою, чи застелений стерильною серветкою маніпуляційний столик, стерильний пінцет, стерильні укупорені флакони (пеніцилінові чи інсулінові), стерильні шприці, розчинна рідина для АГ у флаконах. Кришка флакону з АГ протирається спиртом, проколюється голкою шприца (ємністю в 10 мл), у який забирається 0,5 мл АГ (містить у 1 мл 10000 PNU білку відповідного АГ). Останній вводиться до флакону з розчинною рідиною (у стандартній упаковці є 5 флаконів з розчинною рідиною по 4,5 мл). Таким чином, у цьому флаконі вже є 5 мл АГ з концентрацією білку у 1000 PNU. У такому ж порядку проводяться і наступні розведення (з флакону, де концентрація білку складає 1000 PNU, забирається 0,5 мл розчину АГ, вноситься до наступного флакону, з 4,5 мл розчинної рідини — отримуємо розчин АГ з концентрацією білку 100 PNU. Таким чином, можна отримати розведення АГ 1:100000, який має концентрацію білку у 1 мл 0,1 PNU. Звичайно з цього (чи наступного) розведення АГ і починають СІТ.

Для кожного хворого після ретельної алергодіагностики підбирається індивідуальна схема лікування. Класичний метод полягає в підшкірному введенні поза періодом загострення АГ серійного виробництва, що містить у 1мл 10 000 PNU. Початкова доза підбирається шляхом алергометричного титрування. Можна пришвидшити, але дещо уповільнити термін проведення СІТ, але слід пам'ятати, що кращі результати дає більша кількість введеного специфічного білка. А більшу кількість білка безпечно можна ввести хворому тільки при "пологих" схемах СІТ.

Найчастіше притримуються такої схеми: АГ у розведенні з 10^{-6} до 10^{-4} вводиться в дозі 0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,8 мл щодня або через день. Потім призначають розведення 10^{-3} і 10^{-1} у дозі 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6 - 0,7 - 0,8 - 0,9 мл з інтервалами 7 - 10 днів із наступним введенням підтримуючої дози (як правило, вона складає 1000 - 1500 PNU).

Для зменшення антигенного навантаження на період СІТ рекомендуються заходи, спрямовані на елімінацію АГ (очищення повітря, виключення неспецифічних подразників, паління, дратівливих запахів тощо).

СІТ можна сполучити з базисною і симптоматичною терапією АЗ (місцеві антигістамінні препарати, кромони, інгаляційні глюкокортикостероїди, β_2 -агоністи, холінолітики, метілксантини). Вона має проводитися під наглядом лікаря-алерголога. Після введення АГ хворий повинен знаходитися під спостереженням лікаря до 30 хвилин.

В залежності від термінів проведення курсів СІТ розрізняють цілорічну та передсезонну СІТ.

Альтернативні шляхи проведення СІТ.

Зараз у світі велика увага приділяється неінвазивним методам проведення СІТ. Їх перевагами є значно більша безпечність, безболісність, значно краще сприйняття хворими. Внаслідок застосування таких методів СІТ до нього залучається значно більша кількість хворих (включаються ті, що мешкають у сільській та віддаленій від алергологічних кабінетів місцевості, малодисципліновані хворі тощо) і цілком реальним стає можливість застосування тривалих схем СІТ.

Як вказує педіатрична група фахівців з різних країн (D Passali та ін, 1999), класичне підшкірне введення АГ показало свою ефективність. Однак проблема безпеки його здійснення закликала авторів вивчити і інші шляхи введення АГ. Оральне введення показало свою ефективність при БА і АР, причому воно більш економічне. Назальне введення також було ефективним, але були й побічні ефекти. Введення порошку виключало ці явища. Автори впевнилися, що при БА + АР краще проводити СІТ оральним + назальним методом, ніж підшкірним. СІТ при АР є ефективним методом профілактики БА, яка дуже часто ускладнює АР.

На наш погляд тут доцільно розповісти про особливості будови імунної системи лімфоглоточного кільця і кишківника, куди потрапляють АГ при пероральній СІТ.

Лімфоїдні утворення глотки – це не тільки 6 мигдаликів лімфоглоточного кільця: 2 - піднебіння, 1- язикова, 2 – трубні, 1 – глоточна. Крім них у стінці глотки є так звані лімфоїдні вузлики, які розташовані практично у всіх відділах глотки. До цього слід додати, що лімфоїдні утворення є і на всьому протязі стравоходу.

Імунна система (ІС) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) характеризується такими особливостями. Еволюційно вона з'являється раніше, ніж інші органи імунітету, крім того, центральні органи імунітету формуються з кишкової трубки. Завдяки унікальній здатності імуноцитів всі три основні групи імунокомпетентних

клітин функціонують як єдине ціле, а лімфоїдні органи ШКТ функціонально пов'язані з іншими компонентами цієї системи (Г.І.Смирнова, 1998).

Іншою особливістю ІС ШКТ є те, що вона знаходиться у постійній взаємодії з величезним потіком мікробного та антигенного матеріалу, який надходить з кишківника і є першим бар'єром на їх шляху.

Умовно в імунній системі ШКТ виділяють індуктивну та ефекторну зони. Перша складається з пейерових бляшок, апендикса та регіонарних лімфовузлів; друга – Lamina propria та епітелію слизової оболонки кишківника. В індуктивній зоні відбувається розпізнавання, презентація антигену і формування популяції антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів; у ефекторній зоні – синтез імуноглобулінів В-лімфоцитами, цитокінів моноцитами та макрофагами, Т-, НК-клітинами.

Як відомо, пейерові бляшки складаються з Т-В-зон, але вони ще й мають М-клітини. Їх головна роль - захоплення і транспорт антигену до пейерових бляшок. Зараз доведено, що транспорт антигенів М-клітинами є найважливішим фактором в індукції імунної відповіді лімфоїдними клітинами ШКТ.

Ефекторна зона ІС ШКТ характеризується двома важливими особливостями:

1) наявністю серед $CD3^+$ Т-лімфоцитів підвищеної кількості клітин, що несуть рецептор $CD8^+$ (до 75%), тоді як у периферичній крові їх не більше 35%;

2) наявністю серед $CD3^+$ - Т-лімфоцитів підвищеної кількості клітин, що несуть гамма/сігма антигенрозпізнаючий рецептор (до 40%, тоді як в інших лімфоїдних органах їх кількість не більше 10%).

Антиген з кишківника за допомогою М-клітини доставляється до пейерових бляшок, де за допомогою макрофагів презентуються Т- і В-лімфоцитам. Останні активуються, залишаючи пейерову бляшку і по аферентному лімфатичному протоку попадають до мезентеріального лімфовузла. З нього вони мігрують у кров, потім декілька днів перебувають у селезінці, звідти поступають у кров і селективно розселяються у органах, які мають слизові оболонки, тобто, у органах ШКТ, дихального, уrogenітального тракту і ендокринних залозах. Звідси витікає принципово важливий висновок: стимуляція імунокомпетентних клітин пейерових бляшок може вести до активації ІС не тільки ШКТ, але й легеневого, уrogenітального трактів, органів залоз.

Метод перорального введення АГ для специфічної імунотерапії БА і АР є дуже поширеним в світі. У зв'язку з дослідженнями О.Ф.Мельнікова (1999), І.Купріянової (1997) є підстави вважати, що введення АГ перорально на цукрі, який повільно розсмоктується, може посилити імунозалежні процеси, оскільки при цьому АГ надходить до імунокомпетентних клітин двома шляхами: через шлунково-кишковий тракт при ковтанні слини і безпосередньо через лімфоглоточне кільце. У зв'язку з цим ми, притримуючися загальноприйнятих схем специфічної імунотерапії АГ, внесли відповідні дози АГ до драже, виготовлених з цукру без будь-яких домішок. Переваги СІТ за допомогою драже наступні:

- Менший ризик виникнення гіперчутливих реакцій.

- Надходження алергену до імунокомпетентних клітин двома шляхами: через лімфоглоточне кільце і кишківник.
- Менша потреба у контролі з боку алерголога (відкривається можливість для проведення СІТ в умовах периферії).
- Зручність для медпрацівників та хворих.
- Більша естетичність методу, менше неприємних відчуттів (зменшується прошарок хворих, що відмовляються від СІТ, можна проводити багаторічні курси СІТ, більша привабливість для дітей).
- Краща можливість комбінувати з фармакотерапією і іншими методами СІТ.
- Виключається небезпечність парентеральних інфекцій.
- Нижча собівартість.

Протипоказання для СІТ АГ із пилу у вигляді драже тотожні протипоказанням для парентерального способу СІТ, включаючи додаткові - наявність хронічного стоматиту, глоситу, запальних чи пухлинних вражень порожнини рота.

Зараз більшість алергологів світу впевнена, що лікування АЗ слід проводити, поєднуючи СІТ та фармакотерапію. Такий підхід, коли фармакотерапія передує СІТ, а потім поступово витісняє її і дозволяє „закріпити” та суттєво пролонгувати ефект лікування, як свідчить досвід вітчизняних фахівців, веде до тривалої ремісії АЗ, зокрема алергічного риніту (АР) і бронхіальної астми (БА).

Так, С.М.Недельська (2004) при проведенні СІТ дітям з БА побутової етіології досягла позитивних результатів у 90,94% хворих з легким її перебігом і 96,94% - у дітей з середньо важким перебігом захворювання. Вона вважає, що тривалість СІТ у таких хворих має складати 4-5 років.

Проведений нами аналіз результатів пероральної імунотерапії за допомогою драже показав, що при АР питома вага відмінних і добрих результатів склала 85,87%, а при БА - 85,27%. Частота мало виражених побічних реакцій практично не перевищила 1%, тобто, є несуттєвою.

Важливим, особливо для хворих з нашої країни є те, що подібний комбінований підхід до лікування АЗ дозволяє суттєво знизити витрати на лікування (у 2 - 4 рази).

Як повідомляє у своїй дисертаційній роботі одна з найбільш досвідчених алергологів України Р.М.Альошина, ретроспективний аналіз результатів СІТ показав, що через 5 і більше років у хворих на АР частота позитивних результатів лікування зменшилася з $76,9 \pm 6,7$ % до $66,7 \pm 7,5$, у хворих на БА, відповідно, з $89,7 \pm 5,6$ до $72,4 \pm 8,3$. Як вказує автор, найбільша тривалість ремісії відзначалася в хворих з пилковою БА - до 8 років, а з сезонним АР – до 18 років. Таким чином, ці дані переконливо свідчать про те, що ефективно проведена СІТ має значну тривалість. Нічого подібного досягнути виключно за допомогою фармакотерапії неможливо. Але, як ми вказували, СІТ і фармакотерапія АЗ повинні доповнювати одне одного і це дозволить оптимізувати фармакотерапію АЗ.

У світі накопичено значний досвід проведення СІТ інтраназальним способом. Цей метод застосовується при цілорічних і сезонних АР. З цією метою застосовуються

переважно водно-гліцеринові розчини АГ, які краще фіксуються на слизових оболонках і повільніше всмоктуються

У літературі є багато інформації щодо проведення СІТ інгаляційним методом, однак в Україні такого досвіду бракує.

Для СІТ слід намагатися використовувати регіональні АГ: бажано виготовляти пилкові АГ з рослин відповідних клімато-географічних зон; при алергії до факторів домашнього пилу бажано виготовляти АГ з „аутопилу”, тобто, пилу, який зібрано в квартирі хворого. Ми вважаємо дуже спірною думку, що побутову алергію слід лікувати виключно АГ з кліща домашнього пилу. Хочемо нагадати, що АГ домашнього пилу є комплексним АГ, який включає окрім продуктів метаболізму кліщів і інші агенти. Часто саме ці додаткові АГ можуть мати важливе значення і суттєво покращувати результати СІТ (Б.Н.Райкіс, 2001).

Дуже важливим фактором, що сприяє підвищенню ефективності СІТ, ми вважаємо наявність сучасних фармакопрепаратів – β_2 агоністів, ІГКС, антигістамінних, з якими певним чином можна комбінувати проведення СІТ. Зокрема, ми маємо певний досвід терапії системними антигістамінними препаратами АР з наступним переходом на СІТ. Ще більший досвід накопичено нами при застосуванні ІГКС при АР, БА і проведення СІТ. Цьому, зокрема, сприяють фактори інгаляційної фармакотерапії.

Таблиця 14

ФАКТОРИ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ, ЩО СПРИЯЮТЬ СПЕЦИФІЧНІЙ ІМУНОТЕРАПІЇ

Фактори ІГКС	Вплив на ефективність СІТ
1 Лікування ІГКС покращує клінічну структуру хворих на АР і БА	Збільшення контингентів хворих, у яких СІТ може бути ефективною
2. Мінімізація специфічного запального процесу в бронхах	Створення оптимальних умов для початку СІТ чи ефективного лікування загострень БА в процесі СІТ
3. Можливість швидкої ліквідації бронхоспазму β_2 -агоністами	Додає впевненості лікарю і не бентежить хворого при проведенні СІТ

З урахуванням багатьох позитивних якостей сучасних фармакопрепаратів СІТ можна комбінувати з базовою і симптоматичною терапією АЗ – антигістамінними, ІГКС, кромонами, холінолітиками, метилксантинами тощо.

Для СІТ слід обов'язково використовувати регіональні АГ.

Якщо є декілька причинних АГ, краще зробити "коктейль", ніж вводити їх окремо. Краще проводити цілорічні схеми і чим більше отримана доза АГ, тим краще ефект СІТ. Після трирічної СІТ часто ефект лікування зберігається на 3 - 5 і більше років

Зараз розроблюється 2 перспективних шляхи удосконалення СІТ:

імунотерапія з застосуванням пептидів клітинних епітопів і подальше удосконалення якості АГ.

Багато робіт присв'ячено застосуванню з метою СІТ алергоїдів (АГ, що оброблені формаліном), дюрингових (пролонгованих) форм АГ. Вони мають, поряд з перевагами, також низку недоліків, внаслідок чого поки не мають широкого застосування.

Проводиться вивчення можливості застосування глютаральдегідмодифікованих екстрактів АГ, сорбованих на тирозині. Є намагання створення полімеризованих АГ за допомогою глютаральдегіду

Фахівцями деяких країн розробляється 2 перспективних шляхи СІТ: намагання придушити синтез ІgЕ до певного АГ (імунотерапія із застосуванням пептидів Т-клітинних епітопів, що індукує енергію Т-лімфоцитів, виявилася клінічно ефективною) і удосконалення АГ (високоочищені та рекомбінантні).

Є дані про позитивні результати застосування для СІТ АГ, сорбованими на гідроокису алюмінію (виникає депо, тобто, при меншій кількості ін'єкцій досягається той же ефект). Аналогічно зроблені препарати пилкових АГ, екстрагованих пірмідіном і сорбованих на алюмінії (алпірал). Відомі також депо-препарати АГ у складі емульгованих масел. Розробляються ліпосомні варіанти.

Багато робіт присв'ячено алергоїдам (оброблені формаліном алергени, що мають знижену алергенність при збереженні імуногенності).

Ефективність СІТ може бути дуже варіабельною в залежності від:

- 1) виду сенсibiliзації та якості АГ, що вводиться;
- 2) кількості АГ, що вводиться;
- 3) способу введення АГ;
- 4) кількості курсів лікування, їх тривалості;
- 5) віку пацієнта, індивідуальних особливостей;
- 6) нозологічної форми АЗ.

Після завершення ефективних курсів СІТ зберігається тривала ремісія. Ретроспективний аналіз свідчить, що в майже 75% хворих на БА після проведення ефективної СІТ не спостерігається симптомів захворювання десять і більше років, не відбувається розширення спектра „причинних” АГ; не спостерігається трансформації АР в БА, зменшується потреба в протиалергічних лікарських препаратах, зберігається досить повноцінна фізична і соціальна активність пацієнта.

Протипоказання до проведення СІТ.

Абсолютні протипоказання

1. Відстрочені позитивні шкірні проби з АГ (в якості антитіл виступають імуноглобуліни переважно класу IgE).
2. Вагітність.
3. Гострі інфекції і хронічні в фазі загострення.
4. Соматичні захворювання з порушенням функції відповідних органів і систем.
7. Ускладнений перебіг АЗ (емфізема легень, пневмосклероз, легеневе серце).
8. Тяжка форма БА.
9. Пухлини, захворювання крові.
10. Психічні захворювання.

Відносні протипоказання.

1. Вік 50 років і більше.
2. Шкірні захворювання.
3. Хронічні інфекційні захворювання.
4. Мало виражені шкірні проби з АГ.
5. Нефективність попередньої СІТ (якщо така проводилася).

Обмеженнями застосування СІТ є:

- 1) недостатнє розуміння хворим необхідності СІТ;
- 2) значна тривалість АЗ, наявність проявів неспецифічної гіперреактивності;
- 3) епідермальна алергія;
- 4) сенсibiliзація до харчових, лікарських, хімічних АГ;
- 5) виражена гіперчутливість до 5 і більше АГ.

Небажані реакції на введення АГ

Місцева реакція на АГ виникає через 15-20 хвилин (реакція негайного типу). У особливо чутливих хворих може виникнути системна алергічна реакція та анафілактичний шок. В зв'язку з цим, в кабінеті, де проводиться специфічна діагностика та СІТ, повинні бути фармакологічні препарати та інструментарій для надання невідкладної допомоги.

Ускладнення.

Розрізняють місцеві і загальні побічні реакції.

Загальні побічні реакції звичайно зв'язані з порушенням правил проведення СІТ: перевищенням дози АГ, проведенням лікування ненавченим персоналом, неправильною технікою введення АГ, влученням АГ безпосередньо в судину, проведенням СІТ на тлі недиагностованої інтеркурентної інфекції, відсутністю контролю за життєво важливими показниками перед вакцинацією (артеріальний тиск, пульс, фоновий рівень основних показників спірографії тощо).

Вони можуть розвинутиися через 10—40 хвилин після ін'єкції АГ і проявлятися у вигляді пароксизмів кашлю, чхання, головного болю, кропив'янки, виражених набряків, а також виражених проявів основного АЗ та анафілактичного шоку.

Місцеві побічні реакції проявляються утворенням на місці ін'єкції великих папул, набряку, гіперемії, свербіння. Як правило, вони швидко самоліквідуються чи потребують накладання холоду на місце ін'єкції.

Профілактика ускладнень СІТ передбачає:

1. Наявність взаєморозуміння і співпраці між лікарем і пацієнтом;
2. Дотримання пацієнтом раціонального способу життя і харчування.
3. Використання стандартизованих АГ.
4. Поступове збільшення дози АГ, повторення попередньої дози або зниження її у випадку появи вираженої місцевої реакції.
5. Зменшення дози на одну ступінь при використанні нових розведень АГ.
6. Попередження внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій (після введення голки під шкіру потягнути поршень шприца на себе, тільки з'явиться в шприці кров - вийняти голку і зробити ін'єкцію в інше місце);
7. Перебування під спостереженням лікаря після ін'єкцій до 30 хв.
8. Перед кожною ін'єкцією контролювати прізвище хворого, вид АГ і чергову дозу.

Кожний кабінет, де проводиться СІТ, повинен мати набір протишокових засобів.

При виникненні анафілактичних реакцій долікарняна та лікарняна допомога повинна надаватися згідно відомих інструкцій (вкладаються у кожную упаковку вітчизняних АГ).

Наведені та деталізовані вище методи діагностики та СІТ специфічної не вичерпують всіх засобів, що застосовуються у сучасній алергології. Однак саме їх пріоритетне застосування є відмінною рисою лікаря-алерголога. Автори сподіваються, що наведені вище рекомендації, допоможуть алергологам України краще виявляти і лікувати дітей і дорослих, хворих на алергію.

4.4. Фармакотерапія АЗ.

Можна вважати, що умовно основні фармакотерапевтичні засоби для лікування АЗ поділяються на такі групи:

1. Засоби, що діють на алергічне запалення.

2. Антимедіаторні засоби.

3. Симптоматичні препарати.

Це можна навести у вигляді схеми (див.рисунок 8):

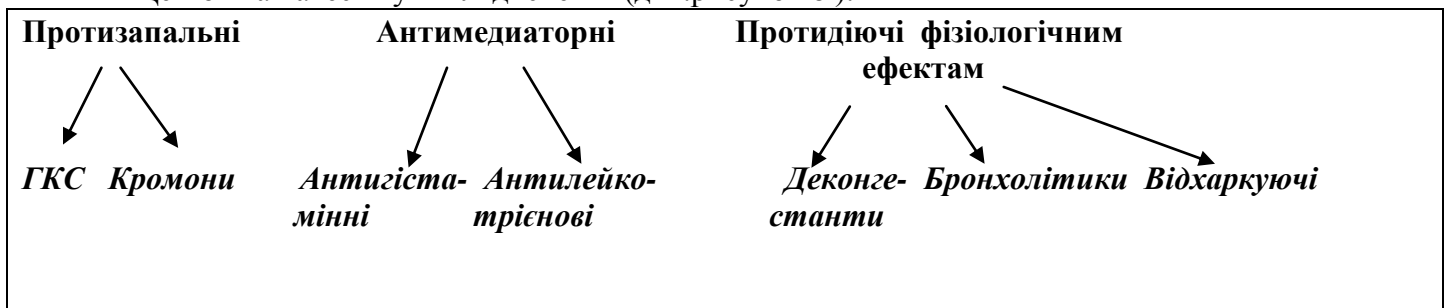


Рисунок 8. Основні напрямки фармакотерапії АЗ

Природньо, при лікуванні АЗ застосовуються і деякі інші засоби. Інформацію про деякі з них ми наведемо у розділах щодо окремих форм АЗ.

Засоби, що діють на алергічне запалення.

Серед цих засобів найбільшу ефективність мають глюкокортикостероїдні препарати, в першу чергу - інгаляційні (ІГКС), в значно меншій мірі - кромони.

Глюкокортикостероїдні препарати (ГКС) .

Механізм дії ГКС щодо попередження чи пригнічення алергічного запалення є комплексним. На сучасному етапі при лікуванні АЗ використовуються препарати ГКС як місцевої дії (спреї, ІГКС), так і системної дії. Відомо, що застосування топічних ГКС є більш безпечним методом лікування, тому в останні десятиріччя було проведено колосальну роботу по винайденню, удосконаленню та впровадженню нових форм ІГКС. Доведено, що ГКС зменшують кількість опасистих клітин і гістаміну, що вони викидають, еозинофілів, Т-лімфоцитів і клітин Лангерганса, знижують рівень експресії молекул адгезії, секреції слизових оболонок, екстравазації та тканинного набряку, а також зменшують чутливість слизової оболонки до гістаміну і інших подразників. В значній мірі це відбувається за рахунок клітин – „головних” учасників алергічного запалення:

Таблиця 15

**ОСНОВНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ ГКС НА КЛІТИНИ-УЧАСНИКИ
АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ
(за Р.М.Хайтовим, 2002)**

Клітини-мішені	Дія ГКС
Т-лімфоцити	Гальмування проліферації та секреції цитокінів
Макрофаги	Гальмування продукції і секреції цитокінів, арахідонатів
Опасисті клітини	Зменшення кількості
Еозинофіли	Гальмування продукції і секреції медіаторів, зменшення числа клітин
Ендотеліальні клітини	Гальмування підвищеної здатності до просякання судин
Епітеліальні клітини	Гальмування продукції і секреції цитокінів, арахідонатів
Гладком’язові клітини	Підвищення експресії β-адренергічних рецепторів
Клітини слизових залоз	Гальмування секреції

Топічні ГКС. Модифікація хімічної структури ГКС та їх галогенізація призвели до синтезу ГКС з високою протизапальною та мінімальною мінералкортикоїдною активністю, а, головне - до оптимізації фармакокінетичних властивостей: підвищенню ліпофільності, швидкої інактивації препаратів після абсорбції з укороченням періоду напіввиведення з плазми крові, що забезпечує максимально виражену місцеву дію і мінімальні системні ефекти (А.Н.Цой, 1999). Ефективність і безпечність ІГКС визначаються не тільки активністю самої їх молекули, ступінем спорідненості до ГКС рецепторів, силою протизапальної активності, але в більшій мірі залежать від

локальних фармакокінетичних властивостей препарату у органах і тканинах-мішенях. Місцева протизапальна активність ІГКС визначається такими властивостями як ліпофільність, здатність затримуватися у тканинах, неспецифічна (тканинна) спорідненість, а також спорідненість до рецепторів ГКС, висока первинна інактивація у печінці, тривалість зв'язування з клітинами тканини-мішені. Чимале значення має також засіб "доставлення" ІГКС до цих тканин.

Дія ІГКС направлена на клітини слизової оболонки дихальних шляхів та лейкоцити. Більшість механізмів протизапальної активності ГКС опосередковані інгібуючим ефектом у відношенні ядерного фактора κB , який регулює активність генів, що виробляють різні протизапальні білки (Barns P.J., Karin M., 1997). Зараз доведені їх наступні напрямки впливу на клітину: **інгібіція синтезу** групи цитокінів - медіаторів запалення (нітроксид-синтетази), які є відповідальними за напрацювання окису азоту - відіграє важливу роль у пошкодженні клітин при запаленні, ендотеліну-1 - одного з важливих медіаторів запалення; **стимуляція синтезу ферментів**, що руйнують медіатори запалення (брадикінін, тахикінін, ендотелін-1), липокортин-1, що блокує фосфоліпазу (це попереджує не тільки синтез лейкотрієнів, але й простагландинів та тромбоцитаактивуєчого фактору); ендонуклеаз - ферментів, що відповідальні за апоптоз.

Системні ефекти визначаються переважно фармакокінетикою ГКС і залежать від загальної кількості ГКС, що надходить до системного кровотоку (системна біодоступність) і значення кліренсу ГКС. Тому основним фактором, що визначає ефективність і безпечність ІГКС є селективність препарату по відношенню до дихальних шляхів - наявність високої місцевої протизапальної і низької системної активності. Кращими в цьому плані є ІГКС на базі флутиказону і мометазону.

Важливою властивістю ІГКС є спорідненість з рецепторами до ГКС. Так, є дані, що у флутиказону вона вища у 2 рази, ніж у будесоніду і в 10 разів вища за цю властивість у флунізоліду.

Не менш важливим показником також є швидкість інактивації ГКС у печінці. Так, флутиказон інактивується швидко і повністю (залишається метаболіт, активність якого не перевищує 1% від активності вихідного препарату), тоді як інші ГКС інактивуються довше і після цього залишаються досить активні метаболіти.

За практично всіма цими показниками "лідерство" на даний час утримують флутиказону пропіонат (торгова назва "фліксотид", "фліксоназе"), будезонід, беклометазону діпропіонат. На ринку України вже з'явився представник мометазону фууроату („назонекс"). Похідні цього ГКС, як свідчать дані літератури, мають дуже високу ефективність.

ІНГАЛЯЦІЙНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

Хімічна назва	Торгова марка	Форма випуску	Добова доза (мкг)	
			Діти	Дорослі
Беклометазону діпропіонат	Альдецин	Дозований аерозоль 50 мкг/доза	100 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 800 (До 4 раз на добу)
	Беклазон-еко	Дозований аерозоль 100 та 250 мкг/доза	100 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 1000 (До 4 раз на добу)
	Беклат	Дозований аерозоль 50, 100 та 250 мкг/доза	100 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 1000 (До 4 раз на добу)
	Бекотид евохалер	Дозований аерозоль 50 мкг/доза	100 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 1000 (До 4 раз на добу)
	Беклофорт	Дозований аерозоль 250 мкг/доза	-	200 – 1000 (До 4 раз на добу)
	Беклофорт евохалер	Дозований аерозоль 250 мкг/доза	-	200 – 1000 (До 4 раз на добу)
Будесонід	Пульмакс	Порошок для інгаляцій 100, 200 та 400 мкг/доза	200 -800 (2 рази на добу)	200 -1600 (2 рази на добу)
	Будекорт	Дозований аерозоль 100 та 200 мкг/доза	200 -800 (2 рази на добу)	200 -1600 (2 рази на добу)
Мометазон	Асманекс	Порошок для інгаляцій 200 та 400 мкг/доза	-	200 -400 (1-2 рази на добу)
Флутиказон	Флохал	Порошок для інгаляцій 100, 200 мкг/доза Дозований аерозоль 50, 125 та 250 мкг/доза	50-100 (2 рази на добу)	100-1000 (2 рази на добу)
	Фліксотид	Дозований аерозоль 25, 50, 125 та 250 мкг/доза	50-100 (2 рази на добу)	100-1000 (2 рази на добу)

У таблиці 17 наведено ГКС, які застосовуються інтраназально.

ГКС ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Хімічна назва	Торгова марка	Форма випуску	Добова доза (мкг)	
			Діти	Дорослі
Беклометазону діпропіонат	Альдецин	Назальний спрей 50 мкг/доза	250 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 800 (До 4 раз на добу)
	Беконазе	Назальний спрей 50 мкг/доза	250 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 800 (До 4 раз на добу)
	Насобек	Назальний спрей 50 мкг/доза	250 – 500 (До 4 раз на добу)	200 – 800 (До 4 раз на добу)
Мометазон	Назонекс	Назальний спрей 50 мкг/доза	50-100 (1 раз на добу)	200 (1-2 рази на добу)
Флутиказон	Флохал	Назальний спрей 50 мкг/доза	50-100 (2 рази на добу)	200 (1-2 рази на добу)
	Фліксоназе	Назальний спрей 50 мкг/доза	50-100 (2 рази на добу)	200 (1-2 рази на добу)

За ефективністю ІГКС при лікуванні АР слід розташувати так: назонекс, фліксоназе, беконазе, альдецин. Ці препарати дійсно мають низьку біодоступність при високій можливості зв'язуватися з відповідними рецепторами. Але, оскільки при АР їх застосування, практично, не може припинятися, слід мати на увазі побічну дію цих засобів.

**УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ СПРЕЇВ, ЩО МІСТЯТЬ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ (за Е.Д.Риккеті, 2000)**

Системні реакції:

Типові (частота близько 5%).

Нетипові (частота менше 5%).

У тому числі:

Пригнічення роботи надниркових залоз.

Зниження росту кісток у дітей

Рідкі реакції:

Підвищення внутрішньоочного тиску

Анафілаксія, кропив'янка, набряк Квінке, бронхоспазм

Місцеві реакції:

Перфорація носової перетинки

Опіки у носі

Чхання, застій, неприємні відчуття, подразнення

Сухість слизових оболонок, носові кровотечі

Безумовно, процеси удосконалення ІГКС, як і інших ліків, постійно тривають, тому, можливо, в недалекому майбутньому ми отримаємо більш ефективні подібні засоби.

Системні ГКС. В клінічній практиці використовується 3 групи системних ГКС (СГКС) – наведено основні препарати:

- преднізолонова група:

- Преднізолон - таблетки по 0,005 г;

- Метилпреднізолон (Метипред, Урбазон) - таблетки по 0,004 г;

- триамцінолонова група:

- Триамцінолон, Кенокорт, Полькортолон, Берлікорт - таблетки по 0,004 г;

- дексаметазонова група:

- Дексаметазон (Дексазон) - таблетки по 0,0005 та 0,001 г;

- Бетаметазон (Целестон) - таблетки по 0,0005 г.

ГКС поділяють на препарати короткої, проміжної і тривалої дії.

Виходячи з цього, а також „сили” дії СГКС, перевага глюкокортикоїдної активності над мінералкортикоїдною тощо, обирають вид СГКС та схему його застосування.

Терапію СГКС при БА доцільно починати з добової дози, що є еквівалентною 20 - 40 мг преднізолону (16 - 32 мг триамцінолону, 4 - 8 мг дексаметазону). Ранком, після сніданку, хворий повинен прийняти 2/3 - 3/4 добої дози препарату, а 1/3 - 1/4 – вдень, після обіду. Після досягнення стабільного стану хворого на протязі 7 - 14 днів

дозу СГКС потрібно знижувати на 1/2 таблетки в три дні. При досягненні дози, що є еквівалентною 10 мг преднізолону на добу (2 таблетки), дозу препарату потрібно зменшувати на 1/4 таблетки до повної відміни чи збереження підтримуючої дози (звичайно 0,5 - 2 таблетки в день).

Можна сполучати вживання СГКС та ІГКС, що допомагає знизити дозу СГКС. Можна застосовувати інтермітуючу (3-4 рази на тиждень) чи альтернуючу схеми (подвійна підтримуюча доза СГКС одноразово вранці через день).

Кромони. Серед кромонів для лікування АЗ застосовуються препарати кромоліну натрію (найпоширеніша назва – “інтал”), та недокромілу натрію (“тайлед”). Дія цих препаратів пов'язана з клітинною мембраною опасистих клітин та внутрішньоклітинними реакціями, які розвиваються після зв'язування АГ з антитілами. Вважають, що кромони блокують кальційові канали мембран опасистих клітин, інгібують фосфодіестеразу. In vitro було встановлено, що недокроміл натрію інгібує активацію нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, моноцитів та опасистих клітин.

Форма випуску та дозування цих препаратів наведено у таблиці 19.

Таблиця 19

ВІДОМОСТІ ПРО КРОМОНИ, ЯКІ Є НА РИНКУ УКРАЇНИ

Міжнародна	Торгова назва	Форма випуску
Кромоглікат натрію	Ломузол, кромо назальний спрей, кромогексал, кромоглін, кромогліцева кислота	інтраназальні спреї, 2% аерозолі
	Оптикром, іфірал, кромогексал, лекролін, хай-кром, кромогліцева кислота	2% очні краплі
	Інтал, кромоген, кромоглін, кромолін, талеум, кромогліцева кислота, бікромат	порошки для інгаляцій

Антигістамінні препарати (АгП). Дія гістаміну на слизову оболонку носу обумовлена, головним чином, його контактом з рецепторами 1 типу (H1). На попередження цього контакту й спрямована дія антигістамінних препаратів. Вони можуть зменшувати чхання, зуд в порожнині носа, ринорею. АгП на сьогодні є досить популярними серед лікарів і населення. В останні роки, у зв'язку з багатьма недоліками АгП першого покоління (дімедрол, піполфен, тощо), у всьому світі застосовуються АгП другого і третього покоління. У таблиці 20 наведені ці препарати.

H1-АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ 2 ТА 3 ПОКОЛІНЬ
(за І.С.Гуциним, 2000).

Класи	Міжнародна назва	
	2-ге покоління	3-те покоління
Піперидінові Піпередин-імідазолові	Terfenadine Astemizole	Fexofenadine
Піперазинові Азатидінові Трипролідінові Оксипіперидінові Бензилімідазол- піперидінові	Cetirizine Loratadine Acrivastine Ebastine Mizolastine	Dezloratadime

Перед АгП 1-го покоління препарати 2 та 3 покоління мають такі переваги (І.С.Гуцин, 2000):

- висока специфічність і висока спорідненість з H1-рецепторами;
- швидкий початок дії;
- продовжуваність ефекту до 24 годин;
- відсутність блокади інших рецепторів;
- непрохідність через гематоенцефалітичний бар'єр у терапевтичних дозах;
- відсутність зв'язку абсорбції із вживанням їжі;
- відсутність тахіфілаксії.

Завдяки відсутності значних побічних ефектів у АгП 2-3 покоління у порівнянні з АгП 1 покоління дозволяють використовувати їх досить довго, без суттєвих обмежень.

Слід пам'ятати, що дітям пероральні АгП можна призначати так:

- лоратадин (з 1-річного віку, 5 мг <30 кг маси тіла, 10 мг >30 кг).
- цетиризин (5 мг з 2-річного віку, 10 мг після 6 років)
- кетотифен (1 мг 2 рази в день з 2-річного віку)
- фексофенадин, дезлоратадин (з 12-річного віку).

При застосуванні АгП місцевої дії (азеластину - алергодил та левокобастину) у певної категорії хворих (особливо дітей), можна досягти потрібного ефекту. Ці препарати здатні суттєво зменшувати такі явища АР, як виділення з носу та чхання, практично не мають системної дії, небажаних загальних реакцій і можуть застосовуватися досить довго.

Певний позитивний ефект має сполучення антигістамінних препаратів з псевдоефедрином. Такі препарати, як "клариназе", "актифед" можна з успіхом застосовувати на протязі до 2 тижнів. Але слід мати на увазі, що вони можуть

викликати безсоння, підвищену збудливість, тахікардію, підвищення артеріального тиску. Вони є забороненими у спортсменів.

Антилейкотрієнові препарати. Численні експерименти показали, що лейкотрієни ЛТС4 и ЛТД3 викликають значно більш сильний бронхоспазм, ніж гістамін. Це обумовило пошук і створення антилейкотрієнових препаратів. В останні роки синтезовано 4 групи антилейкотрієнових препаратів, з яких найбільш широке застосування отримали антагоністи рецепторів сульфідопептидних лейкотрієнів – зафірлукаст, монтелукаст. Деякі вчені вважають ці препарати більш перспективними при БА, ніж ГКС. Однак, на даний період часу, їх ефективність дорівнює ефективності кромонів і суттєво поступається ГКС.

Але при так званій „аспіриновій астмі” ефективність антилейкотрієнових препаратів є досить високою, зважаючи на провідну роль лейкотрієнів при цьому виді БА.

Симптоматичні засоби.

Бронхолітики. Агоністи β_2 -адренорецепторів теоретично є ідеальними препаратами, що діють на гладку мускулатуру бронхів. Але ці препарати не повинні діяти на β_1 -адренорецептори, що розташовані переважно у міокарді та мускулатурі судин. Для клініцистів є важливою селективність цих препаратів, що обумовлює можливість вар’ювання доз та мінімальну вірогідність побічних ефектів.

У таблиці 21 наведено ці дані по відношенню до β_2 -, β_1 - рецепторів та у порівнянні з ізопреналіном, який не є селективним засобом.

Таблиця 21

Селективність β_2 -агоністів до адренорецепторів у порівнянні з ізопреналіном (за J.D.Palmer, 1991)

В2-адреноагоністи	Відносна активність до:		Селективність β_2 / β_1
	β_2 -адрено-рецепторів	β_1 -адрено-рецепторів	
Ізопреналін	1	1	1
Фенотерол	0,6	0,005	120
Формотерол	20	0,05	400
Сальбутамол	0,55	0,0004	1375
Сальметерол	8,5	0,0001	85000

Найбільш ефективним засобом доставки β_2 -агоністів у дихальні шляхи є застосування небулайзерів. Їхніми перевагами є діставка більшої дози препарату, відсутність потреби у форсованому введенні.

Слід пам'ятати, що найбільш частими ускладненнями застосування β_2 -агоністів є тахікардія, гіпоксія та гіпоксемія. Ці препарати при надмірному використанні можуть викликати так званий "синдром рикошету" і навіть смерть хворих.

Антихолінергічні препарати. Антихолінергічні препарати (іпратропіум бромід, атровент) можуть блокувати мускарінові рецептори залоз слизової оболонки носа, що також використовується при АЗ.

Препарати теофіліну (теофілін, амінофілін, теопек, неотепек, теодур, теобід, ретафіл). Мають допоміжне значення як бронхолітики, можуть негативно впливати на серцеву діяльність.

Комбіновані бронходилататори (β_2 -агоністи + іпратропіум бромід): беродуал, комбівент та ін.) Зараз застосування цих препаратів вважається більш перспективним, ніж монопрепаратів.

У таблиці 22 наведено інформацію про найбільш поширені в бронхорозширюючі засоби:

Таблиця 22

НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНІ БРОНХОРОЗШИРЮЮЧІ ЗАСОБИ

Вид	Назва препарату	Добова доза		Тривалість дії в годинах
		Інгалятор мкг	Таблетки мг	
β_2 -агоністи	Фенотерол	100-200	0,5-2,0	4 – 6
	Сальбутамол	100-200	2,5-5,0	4 – 6
	Тербуталін	250-500	5-10	4 – 6
	Формотерол	12-24	-	12
	Сальметерол	50-100	-	12
Антихолінергічні препарати	Іпратропіуму бромід	40-80	0,25-0,5	6-8
	Окситропіуму бромід	200	-	7-9
	Тіотропіуму бромід	18	-	до 24
Метилксантини	Амінофілін	-	225-450	До 24
	Теофілін	-	100-400	До 24

Деконгестанти. Деконгестанти (Д) діють на регуляцію тонуса симпатичної системи кровоносних судин, актуваючи адренергічні рецептори і викликаючи вазоконстрикцію. До них відносяться: α_1 -адреноміметики (фенилефрин), α_2 -адреноміметики (оксиметазолін, ксилометазолін, нафтазолін), речовини, що сприяють виділенню норадреналіну (ефедрин, псевдоефедрин, фенілпропаноламін, амфетамін) та препарати, що припиняють утилізацію норадреналіну (кокаїн, трициклічні антидепресанти, фенілпропаноламін). Вони здатні ефективно відновлювати носове дихання при АР. Пероральні вазоконстриктори (фенілпропаноламін і, особливо, псевдоефедрин) в меншій мірі здатні відновлювати носове дихання, але не мають явища "рикошетної" вазоділататції.

Тривале застосування (понад 10 днів) Д може вести до тахіфілаксії, вираженого набряку слизової оболонки носу і розвитку медикаментозного риніту. Особливо небезпечно їх використовувати у дітей молодшого віку та у осіб похилого віку. Відносно Д, які надмірно широко застосовуються в нашій країні (нафтизін, галазолін, санорін тощо), не слід забувати, що максимальний термін їх застосування не повинен перевищувати 2 тижнів, бо вони можуть викликати небажані місцеві і загальні явища:

Місцеві:

- 1) підвищення назального опору;
- 2) алергічні реакції.

Загальні:

- 1) підвищення артеріального, внутрішньоочного тиску, спазм судин серця;
- 2) підвищена збудливість;
- 3) порушення функції нирок, гіперплазію простати.

Не випадково, в значній кількості країн місцеві деконгестанти, як препарати з високою токсичною дією не дозволені для вживання дітям до 12 років, тоді як у нас цієї заборони немає.

Досить частим при АЗ є призначення відхаркуючих засобів – таблиця 23.

Таблиця 23

**КЛАСИФІКАЦІЯ МУКОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ
(за Т.І.Гарашенко, 2002)**

Групи	Механізм дії	Препарати
Прямої дії		
<i>Муколітики</i>	Тіолітики – розривають дісульфідні зв’язки між глікопротеїнами	Цистеїн, метилцистеїн
<i>Мукогідранти</i>	Вводять воду до структури секрету	Препарати йоду, водно-сольові розчини
Непрямої дії		
<i>Мукорегулятори</i>	Нормалізують склад секрету	Карбоцистеїн
<i>Поверхнево-активні та розжижаючі речовини</i>	Стимулюють альвеолярну адгезію секрету тощо	Бромгексин, амброксол
<i>Відхаркуючі, мукокінетики</i>	Посилюють активність мерехтливого епітелію, перистальтичні рухи бронхіол	Термопсис, бензоат натрію

Відомості про деякі інші, менш важливі препарати для лікування АЗ, буде наведено у відповідних розділах.

Резюме. Лікування АЗ поділяється на специфічні (елімінація, СІТ) і неспецифічні (фармакотерапія, немедикаментозні процедури) методи. Зараз, з урахуванням удосконалення алергенів і технології СІТ, а також наявності сучасних фармакологічних засобів (насамперед – аерозольних), лікування АЗ все більше набуває характеру комбінованої терапії. Останнім часом СІТ все частіше проводять неінвазивними методами, що мають високу ефективність і більшу безпечність, меншу потребу в безпосередньому контролі алерголога. Фармакотерапія АЗ базується, головним чином, на антимедіаторних (антигістамінні, антилейкотрієнові препарати), протизапальних (кромони, глюкокортикостероїди) і симптоматичних (бронхолітики, відхаркуючі, судиннозвужуючі тощо) засобах. Все ширше використовуються препарати, що можуть комбінувати декілька напрямків (бронхолітичну і протизапальну – серетид тощо). В усьому світі і в Україні все ширше впроваджуються стандарти терапії основних захворювань (в тому числі і АЗ), які дозволяють всім хворим, беззастережно від місця проживання і кваліфікації лікарів, отримувати сучасне лікування.

Додаток

Засоби доставлення аерозольних препаратів у дихальні шляхи

Оскільки аерозольні методи лікування АЗ органів дихання зараз є провідними в лікуванні цих захворювань обов'язковим для лікаря є знання цих технологій і різноманітних засобів введення цих препаратів в дихальні шляхи. Вони постійно удосконалюються, оскільки дослідники і технологи домагаються максимально більшого попадання відповідних препаратів до потрібних відділів дихальних шляхів. Ці засоби поділяються на:

1. Дозуючі аерозольні інгалятори (ДАІ) на основі фреону

- CFC-inhaler і гідрофторалкана (тетрафторетану) - HFA-inhaler чи CFC-free inhaler. Переваги – зручність, простота у використанні, дешевизна. Недоліки – великі втрати препарату у роті, верхніх дихальних шляхах. У більшості країн світу випуск фреонових інгаляторів припинено, зважаючи на шкідливу дію фреону на озоновий шар атмосфери (граничний термін їх застосування в усіх країнах – 2005 рік). За їх допомогою можуть вводитися бронхолітики сальбутамол, вентолін, беротек, атровент, беродуал, дитек, комбівент, протизапальні засоби - інтал, тайлед, бекотид, будесонід тощо.

Правила користування дозованим інгалятором:

- зняти захисний ковпачок і тримати інгалятор вертикально;
- перевірити мундштук на наявність у ньому сторонніх предметів;
- інгалятор струсити і, трохи відкинувши голову, плавно видихати.

З метою оптимізації дії ДАІ застосовуються спейсери – пристрої у вигляді різних камер. Переваги використання **спейсерів**:

- відсутність подразнюючої дії концентрованого препарату і газу на дихальні шляхи;

- спрощується техніка інгаляції: відпадає необхідність координувати вдих з моментом введення препарату;
- ліки значно глибше проникають у дихальні шляхи;
- зменшується імовірність ускладнень, пов'язаних із потраплянням препарату не за місцем призначення (ротова порожнина, глотка).

Серед них **волюматик** - спейсер великого об'єму з клапаном, **небухалер** – спейсер великого об'єму для застосування будезоніду і бриканілу, **бєбіхалер** – спейсер великого об'єму для маленьких дітей тощо.

2. Порошкові інгалятори. До першого покоління сухопорошкових засобів Ю.І.Фещенко, Ю.М.Мостовий відносять ротахалери, спінхалери, до другого - циклохалери, турбохалери, до третього – дискхалери, дискус, ізіхалер. Лікарський препарат у вигляді порошку попадає в дихальні шляхи за допомогою сили вдиху пацієнту. До 4 покоління автори відносять аутохалер, easy breathe inhaler –Ізи-Брис.

Перевагами порошкових інгаляторів (не говорячи про їх екологічну безпеку) є більша простота у застосуванні, відсутність необхідності у застосуванні спейсерів, краще проникнення у термінальні відділи бронхіального дерева.

Принцип застосування: хворий бере мундштук у рот, робить повільний і глибокий вдих, при цьому доза препарату автоматично випорскується з інгалятора. Подача аерозолю відбувається синхронно з вдихом. За допомогою цих інгаляторів вводяться препарати саламол, беклометазон, „кромоген вільне дихання" тощо.

Побічні ефекти при їх застосуванні, такі як кашель, подразнення слизової горла і хрипи, зустрічаються набагато рідше, ніж при використанні звичайного дозованого аерозолю. Після застосування порошкових інгаляторів необхідно неодмінно прополоскати горло. Заборонено робити видих в інгалятор, тому що це може порушити точність дозування порошку. Для кожного інгалятора існують свої правила застосування.

3. Небулайзери (туманоутворювачі) – пристосування, у яких лікарський препарат за рахунок надмірного тиску (створюється за допомогою компресора чи за рахунок ультразвукового коливання спеціальної пластинки) утворюється аерозоль з необхідною дисперсністю речовини (3 - 5 мікрон). Від пацієнта не потребується ніяких зусиль. Основними показниками для призначення небулайзерів є: а) застосування β_2 -агоністів чи іпратропіума броміда у пацієнтів з загостренням БА; б) застосування β_2 -агоністів чи іпратропіума броміда у постійній терапії пацієнтів, що потребують високих доз лікарських препаратів; в) у осіб, що самостійно не можуть ввести препарати інгаляційним шляхом (маленькі діти, особи похилого віку тощо).

Орієнтовна схема вибору способу аерозольного введення лікарського препарату в залежності від віку пацієнта

Вік	Оптимальні засоби введення
Діти 0-2 років	Небулайзер; Дозований аерозоль з маскою (бєбіхалер, аерочембер).
Діти 3-5 років	Дозований аерозоль зі спейсером; небулайзер.
Діти 5-15 років	Порошкові інгалятори; дозований аерозоль зі спейсером; дозований аерозоль "Легке дихання".
Дорослі	Порошкові інгалятори; дозований аерозоль зі спейсером; дозований аерозоль; дозований аерозоль "Легке дихання".
Люди похилого віку	Порошковий інгалятор мультидиск ("дискус"); дозований аерозоль зі спейсером; дозований аерозоль "Легке дихання".

Розділ 5. АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ (АР)

Клінічні форми алергічних захворювань (АЗ).

Розгляд клінічних форм АЗ ми розпочнемо з алергічного риніту. Нижче буде зрозумілим, чому саме ця форма АЗ є тісно пов'язаною з полінозом та алергічним кон'юнктивітом.

Проблема АР є актуальною з багатьох причин. По-перше, це пов'язане зі значною розповсюдженістю його серед населення. Важливою обставиною є і те, що сучасні методи лікування АР не є задовільними. Все це негативно впливає на якість життя хворих на АР, що, зважаючи на значний прошарок таких осіб серед населення будь-якої країни, має важливе соціальне значення.

У 1994 році було прийнято Міжнародний Консенсус з питань хронічного риніту. Згідно його визначення *хронічний риніт – це запалення слизової оболонки носу, яке супроводжується наступними симптомами (один чи більше): закладеність носу, ринорея, чхання та свербіж.*

Європейська академія алергології і клінічної імунології (2000) прийняла свою версію "Міжнародного консенсусу в лікуванні АР". За її пропозицією сезонний АР вони пропонують іменувати інтермітуючим АР, а цілорічний АР - персистуючим АР.

Ми вважаємо, що, **АР – це інтермітуюче чи постійне запалення слизової оболонки носу і його пазух, що обумовлене впливом алергенів і проявляється такими назальними симптомами як набряк, закладення, свербіння і гіперсекреція (можлива наявність тільки декількох симптомів).**

В свою чергу АР поділяється:

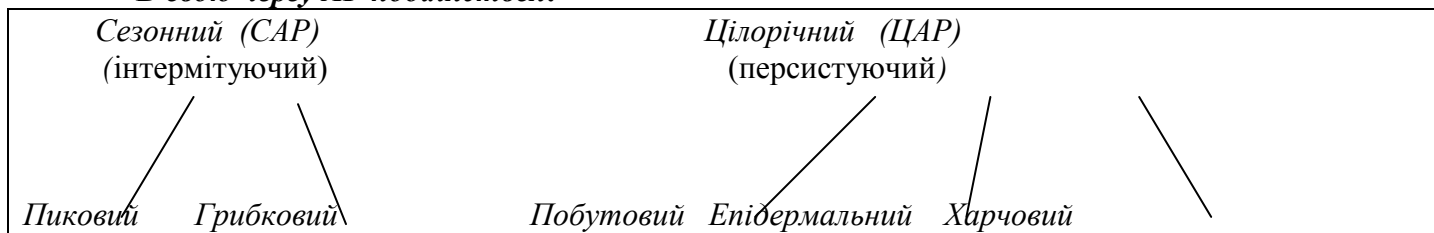


Рисунок 9. Алергічний риніт (АР)

АР може мати легкий, середньоважкий і важкий перебіг, а також бути неускладненим і ускладненим. В таблиці 25 приведена характеристика алергічного риніту.

Таблиця 25

Характеристика алергічного риніту

Перебіг	Характеристика
Легкий -	відсутність явного впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування лікарських препаратів – епізодичне.
Середньоважкий –	симптоматика АР ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при застосуванні відповідних лікарських препаратів.

Важкий -

застосування лікарських засобів не ліквідує (чи впливає в незначній мірі) на клінічні прояви і суттєво не поліпшує якість життя хворих.

Ускладнення - полісенсibiliзація (коли є гіперчутливість до алергенів різного походження), неспецифічна гіперреактивність, синусит, поліпоз носу, гострий та хронічний середній отит. Можлива трансформація АР в БА або одночасне існування обох захворювань.

До особливостей патогенезу АР слід віднести наявність еозинофільного запалення в дихальних шляхах, підвищену експресію ендотеліальних і епітеліальних молекул адгезії, продукування відповідних цитокінів та хемокинів. Зв'язування АГ з алерген-специфічним IgE запускає активацію опасистих клітин. Їх дегрануляція веде до виділення медіаторів запалення. Гістамін є основним медіатором, але мають значення і лейкотрієни, простагландини, кініни через взаємодію з нервовими та судинними рецепторами. Крім того, слід враховувати і вивільнення нейропептидів з кінцівок холінергічних і адренергічних нейронів. Підвищена експресія Th2-цитокінів (IL-4, IL-5), які генерують опасисті клітини в слизовій оболонці носу, є відмінною рисою АР і забезпечується відбірковою активацією і продовженням терміну життя еозинофілів. Додаткове напрацювання ними таких цитокінів, як IL-5, GM-CSF, веде до персистенції еозинофілів у слизовій оболонці. Її епітелію зараз приділяють все більшу увагу як активній клітинній популяції, що забезпечує за рахунок цитокінів і хемокинів місцеву інфільтрацію тканин клітинами (опасистими, базофілами, еозинофілами), які і обумовлюють клініку АР.

Т-лімфоцитам приписують участь в кінцевій ланці патогенезу АР. Для накопичення Т-лімфоцитів (переважно Th2-профілю) необхідно значний час, тому вони відіграють свою роль на завершальній фазі запалення. Все це веде до суттєвої зміни загальної реактивності слизової оболонки носу. Є дані, що на такому зміненому фоні наступне потрапляння АГ викликає все більш значні клінічні явища.

Гостра фаза АР починається вже через декілька хвилин після потрапляння на слизову оболонку носу АГ, пізня фаза – через 6 – 12 - 24 годин.

Клінічні прояви АР характеризуються чотирма класичними симптомами: свербінням (лоскотанням) в носі, приступоподібним чханням, водянистими виділеннями з носа (ринореєю) і закладенням носу. Нерідко до основних симптомів приєднується головний біль, зниження нюху, прояви кон'юнктивіту. Класичний опис симптомів АР, які можуть бути виявленими при огляді хворого включають: відкритий рот, темні кола під очима (виникають за рахунок стазу в періорбітальних венах, внаслідок постійного порушення носового дихання), а також поперекової складки на спинці носа, що виникає внаслідок постійного потирання хворими подразнений кінчик носа.

При передній риноскопії відмічають значну кількість білого, інколи пінистого секрету у носових ходах, різкий набряк носових раковин з розширеними судинами, а також сірий чи ціанотичний колір та наявність п'ятнистості слизової оболонки носу (симптом Воячека).

Діагностичний алгоритм при обстеженні хворих на АР може бути таким (А.С.Лопатін, 2002):

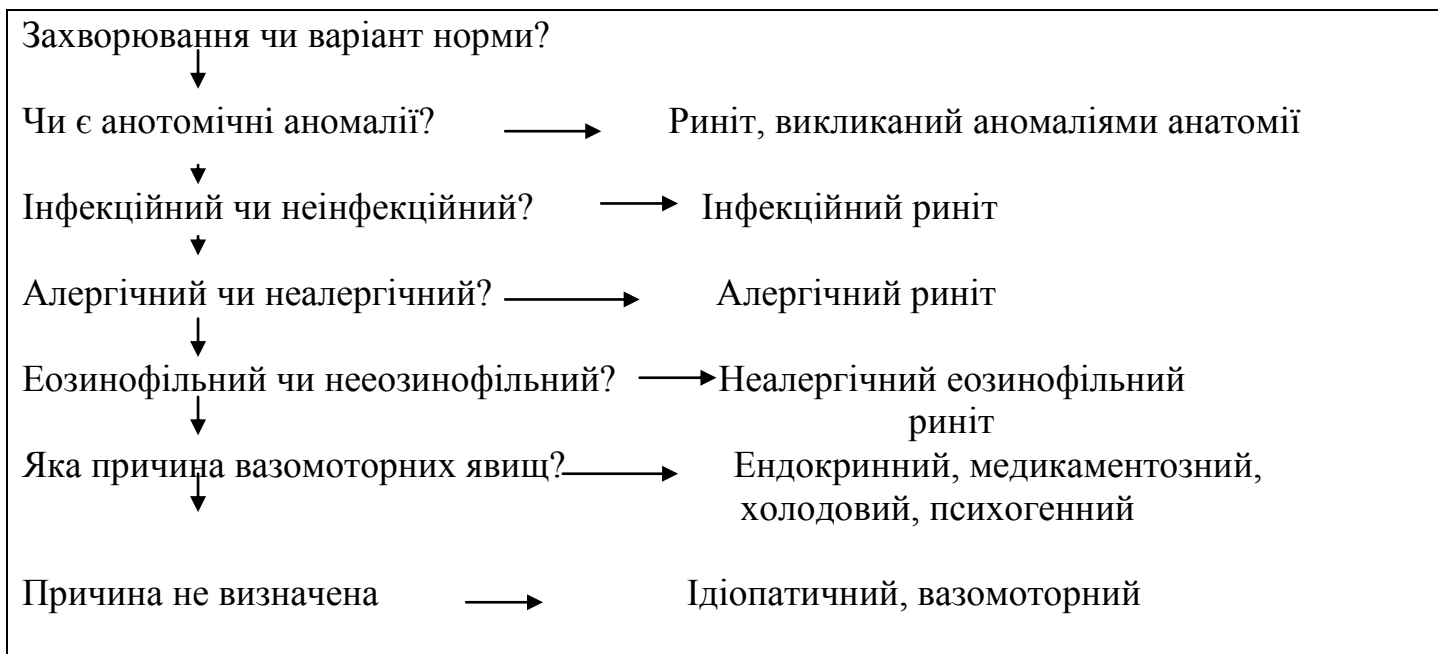


Рисунок 10. Алгоритм діагностики АР

ПРОФІЛАКТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНІ ЗАХОДИ

А. Елімінаційні заходи. Комплекс заходів, спрямованих на усунення чи обмеження контакту з відповідними алергенами (пилковими, побутовими, епідермальними тощо). При ідентифікації професійного АР слід рекомендувати зміну професійної діяльності.

Б. Лікування.

1. Специфічна імунотерапія

2. Фармакотерапія.

Вимоги до результатів терапії АР.

В результаті лікування АР повинно бути досягнуто:

- ліквідація чи значне зменшення проявів АР (закладеності і виділень з носу, його свербіння, чхання), відновлення нюху;
- якість життя хворих на АР (здатність повноцінно працювати, навчатися і відпочивати) повинні стати задовільними;
- АР не повинен трансформуватися у БА;
- при лікуванні не повинні розвиватися нові захворювання, або ускладнення (медикаментозний риніт, медикаментозна алергія, грибкові ураження тощо).

Хірургічні та напівхірургічні засоби як самостійні методи лікування при АР не застосовуються. Вони можуть бути виконані хворим на АР при деформації внутрішньоносових структур, розвитку гіпертрофічного риніту, поліпозу носу тощо.

У додатку до цього розділу наведено перелік цих методів в залежності від рівня медичних закладів нашої країни.

Трансформація АР в БА. Багато дослідників підкреслюють наявність зв'язку між цими захворюваннями – рисунок 11.

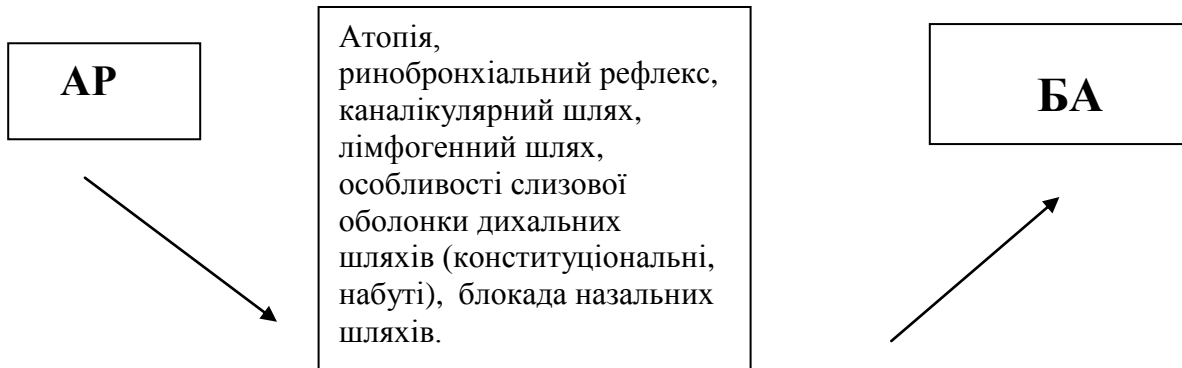


Рисунок 11. Вірогідні шляхи трансформації АР у БА.

У дітей частіше, ніж у дорослих, реєструється сполучення АР і БА. Так, є дані що у дітей з АР у віці до 10 років у 57,8–70,2% випадків виявляється і БА. У підлітковому віці ця цифра знижується, але залишається досить високою – від 44,1 до 50,6% випадків.

Ускладнення АР. Серед основних ускладнень АР, особливо в дитячому віці, виділяють гострий та хронічний середній отит. Це виникає, головним чином, за рахунок порушення функції евстахієвої труби. За даними А.С.Лопатіна (2000), це відмічається в 24% випадків. Є дані, що отит може виникнути як суто алергічне захворювання. При цьому накопичення секрету у барабанній порожнині та його інфікування веде до клінічних явищ отиту.

Це були загальні дані про АР. Нижче ми викладемо дані щодо основних варіантів АР - цілорічного - ЦАР і сезонного - САР.

5.1. Цілорічний або персистуючий алергічний риніт (ЦАР) – це алергічне захворювання слизової оболонки носу та його додаткових пазух, в основі якого лежать гіперчутливі реакції на алергени, вплив яких має місце постійно.

Явища ЦАР викликають аероалергени:

ОСНОВНІ АЕРОАЛЕРГЕНИ ПРИ ЦАР

- Кліщі домашнього пилу.
- Плісняві гриби (Penicillium, Alternaria, Cladosporium).
- Продукти життєдіяльності тарганів.
- Шерсть та продукти життєдіяльності теплокровних домашніх тварин.
- Шерсть та продукти життєдіяльності синантропних видів (мишей, щурів).
- Професійні АГ.
- Лабораторні тварини.

Медіатори алергії викликають судиннорозширюючу дію і зменшують щільність стінки судин, що веде до блокади порожнини носу, гіперсекреції. Медіатори що виділилися, сприяють виникненню симптомів гострого риніту - чхання, сверблячки, виділень та закладеності носу.

При ЦАР, коли тривало діють малі дози АГ, має місце персистуюче запалення слизової оболонки носу. У наступному виникає неспецифічна гіперреактивність, в основі якої, окрім попереднього алергічного запалення, можуть лежати конституціональні особливості, зміна чутливості рецепторів до медіаторів, судинні і мікроциркуляторні зміни, нейрогенні фактори.

Попередня сенсibiliзація до одного АГ суттєво полегшує формування гіперчутливості до інших АГ. Тому, з часом у хворого з гіперчутливістю (ГЧ) до АГ домашнього пилу приєднується ГЧ до АГ пір'я подушок, епідермальних АГ тощо.

Симптоматику АР можуть посилювати інфекції, неспецифічні подразники, тютюновий дим, поллютанти, холодне повітря, протяги, що свідчить про наявність неспецифічної гіперреактивності.

Клініка. Менша вираженість проявів ЦАР у порівнянні з САР пов'язана з меншою концентрацією АГ. Нерідко єдиною скаргою є закладеність носу. Через це страждає носоглотка, сон, з'являється хропіння, отит, носові кровотечі у дітей. У хворих постійно закладений ніс, навіть у період ремісії. Виділення з носа - переважно слизові. Типовими є ранкові приступи. У хворих може спостерігатися дисфункція евстахієвої труби, тимпаніт. Спостерігається виражена еозинофілія секрету. Співвідношення рівнів еозинофілів та нейтрофілів - важливий показник ролі інфекції. В назальному секреті в значній кількості виявляються опасисті клітини, базофіли, часто є підвищений рівень імуноглобулінів класів IgA, IgG, IgE. На рентгенограмі може виявлятися затемнення лобних та решітчастих пазух носу. У 20 - 40% хворих виявляються синусити.

Інколи ЦАР може поєднуватися з *алергічним кон'юнктивітом*, що також може бути зумовленим дією АГ (пилкових, епідермальних, харчових).

Основними клінічними проявами алергічного кон'юнктивіту є свербіння, гіперемія, слезотеча, набряк кон'юнктиви. Ураження очей, як правило, двобічне, його ступінь може бути різним, з залученням як кон'юнктиви, так склери та хрусталика.

Діагностика. Послідовність діагностичної процедури при ЦАР наведена вище.

Диференціювання цілорічного ЦАР з ідіопатичним (ІП), інфекційним (ІНФ), гіпертрофічним ринітом (ГР), полипозом носа (ПН), неалергічним ринітом з еозинофілією (NARES) - NS є дуже непростою справою.

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ДИФЕРЕНЦІЙНІ ОЗНАКИ ЦАР

АНАМНЕСТИЧНІ:						
	ЦАР	ІП	ІНФ	ГР	ПН	NS
Збільшення скарг при перебуванні у приміщенні	+	-	-	-	-	-
Погіршення стану при зміні положення тіла, охолодженні, вживанні певної їжі, алкоголю	-	+	-	-	-	-
Ефективність антигістамінних засобів	+	-	-	-	-	-
Відміна пірозолонових препаратів	-	-	-	-	-	+
ОБ’ЄКТИВНІ:						
	ЦАР	ІП	ІНФ	ГР	ПН	NS
Риноскопія:						
наявність гіпертрофії раковин,	-	-	-	+	-	-
наявність поліпів	-	-	-	-	+	-
Ринопневмометрія (наявність назальної обструкції та її посилення при введенні у ніс причинного алергену)	+	-	-	-	-	-
Позитивні шкірні проби з причинними АГ	+	-	+	-	-	-
Наявність у мазку-відбитку значної кількості еозинофілів	+	-	-	-	-	+
Наявність ознак гаймориту	-	-	+	-	-	-

Лікування ЦАР.

Лікування ЦАР повинно бути поетапним і плануватися в залежності від важкості, тривалості захворювання, переважання певних симптомів тощо. Включає 3 основних напрямки:

- 1. Елімінаційну терапію.**
- 2. Специфічну імунотерапію.**
- 3. Фармакотерапію.**

Всі ці напрямки можуть бути ефективними тільки при активній співпраці з хворим.

5.2. Сезонний (інтермітуючий) алергічний риніт (САР).

САР – це алергічне захворювання слизової оболонки носу, яке обумовлене гіперчутливістю до аерозольних АГ (з пилку рослин, спорів грибів), концентрація яких в повітрі періодично стає причинно-значущою.

САР є складовою більш широкого поняття – полінозу (П), який має таку саму причину, але й включає і інші прояви (кон’юнктивіт, шкірні, органні ураження).

Етіологія САР. У розділі 2 ми наводили перелік пилкових АГ, які здатні викликати П. Нижче ми наводимо орієнтовні строки пилкування найважливіших у цьому плану рослин в Україні - таблиця 27:

Таблиця 27

ОРІЄНТОВНІ СТРОКИ ПИЛКУВАННЯ РОСЛИН В УКРАЇНІ

Рослини	Місяці				
	Березень-квітень-травень-червень-липень-серпень-вересень-жовтень				
ДЕРЕВА					
Береза	+	+			
Дуб		+	+		
Вільха	+	+			
Горіх			+	+	
Тополя		+	+		
ЛУГОВІ ТРАВИ					
Тимофіївка			+	+	
Вівсяниця			+	+	
Польовиця			+	+	
Грястиця збірна			+	+	
Тонконіг			+	+	
Райграс			+	+	
БУР'ЯНИ					
Амброзія			+	+	+
Полин			+	+	+
Лобода			+	+	+

Серед окремих областей і міст України, за даними наших досліджень та нечисленним літературним даним, найбільш частою причиною полінозу є (по мірі зменшення) АГ бур'янів (амброзії, полину, лободи), дерев (берези, тополі, ліщини), злакових трав (тимофіївки, грястиці збірної, жита). У наведеній нижче таблиці викладені відомості про етіологічну структуру полінозу в ряді регіонів України, що отримані від алергологів цих областей та міст. Щоправда, ці дані потребують підтвердження за рахунок довгорічного моніторингу:

ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ПОЛІНОЗІВ В ДЕЯКИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

(наведено рангове місце групи АГ і окремих АГ, які переважають в
структурі відповідної групи)

Область, місто	Дерева	Лугові трави	Злакові трави	Бур'яни
Вінницька	1 береза, граб, ліщина	2 кульбаба, райграс	3 грястиця збірна, тимофіївка	4 полин, лобода
м.Київ	1 береза, ліщина, вільха	2 кульбаба, райграс, костер	3 тимофіївка, грястиця збірна, пирій	4 амброзія, полин, лобода
Запорізька	2 кіпарис, береза, вільха	1 кульбаба, тонконіг	3 тимофіївка, пирій, жито	4 полин, лобода
Житомирська	3 тополя	4 кульбаба, тонконіг	1 тимофіївка, пирій, жито	2 полин, лобода
Кіровоградська	4 тополя	2 кульбаба	3 жито	1 амброзія, полин
АР Крим	4 тополя	1 райграс, тонконіг	3 тимофіївка	2 амброзія, полин
Полтавська	4 береза	2 райграс, кульбаба, тонконіг	3 жито, тимофіївка, пирій	1 амброзія, полин
Харківська	3 тополя, береза	4 кульбаба	2 тимофіївка, пирій	1 амброзія, полин

Алергологи в залежності від строків пилювання рослин виділяють 3 види полінозу: весняно-літній, літній та літньо-осінній. Для різних країн чи різних географічних зон однієї великої країни строки клінічних проявів САР, що обумовлені пилюванням тотожних рослин, можуть змінюватися.

Щодо мікрогрибів, як етіологічних факторів П та САР, то достовірної інформації відносно їх поширеності, структури, строків викиду спорів тощо дуже небагато. Є дані, що кількість спорів грибів у 500 - 1000 разів перевищує кількість

пилку рослин, навіть у пік пилкування останніх. Це свідчить про велику роль грибів як етіологічного фактору П, що досі є недооціненим.

Зокрема відомо, що у Москві на долю спорів грибів роду *Cladosporium* припадає 66 % всіх спорів грибів (квітень - вересень) – Д.В.Рижкін та ін. (2002). Є дані, що *Cladosporium* є найбільш поширеним грибковим АГ у атмосфері країн Північної Європи, *Alternaria* – в районі Середземномор'я. В той же час в приміщеннях можуть переважати спори інших пліснявих грибів *Aspergillus*, *Penicillium* тощо.

Відносно строків викиду спорів відомо, що більшість з мікрогрибів робить це багаторазово з весни до пізньої осені. Ці питання потребують докладного вивчення.

До особливостей патогенезу П слід віднести інтенсивну, але, у порівнянні з ЦАР, нетривалу дію АГ. Гранули пилку осідають переважно на слизовій оболонці носу, глотки, кон'юнктиви. Під впливом лізосомальних ферментів алерген вивільняється, запускає напрацювання про себе антитіл переважно класу IgE (у частини хворих реєструють напрацювання антитіл класу IgG і навіть сенсibilізованих лімфоцитів). Доведено, що задля достатнього напрацювання протипилкових антитіл (клас IgE) потрібен тривалий період – 8 - 15 сезонів пилкування. Цей строк залежить як від особливостей імунної системи, а також органів і систем, які можуть елімінувати алерген (мукоциліарного кліренсу, фагоцитарної активності тощо), так і від аеропалінологічних особливостей певної місцевості. В останні роки ми постійно спостерігаємо "помолодшання" П, тобто, виявлення його навіть у дітей дошкільного віку.

Клініка САР. Риніт є основним проявом полінозу. Другим по частоті симптомом є кон'юнктивит, значно менш частими є алергічний фарингіт, отит (особливо у дітей), пилкова БА, дерматит, ентерит. Описаними є також пилкова інтоксикація, мозкові явища типу епілепсії, синдрому Мен'єра, а також вісцеральні ураження - печінки, серця, легень (еозинофільний інфільтрат), статевих органів (особливо - у дівчат), сечовивідних шляхів. Все це слід враховувати при ідентифікації САР, проведенні диференційної діагностики.

САР характеризуються ринореєю, чханням, порушеннями носового дихання, свербінням носу, піднебіння. Назальний секрет, що містить значну кількість еозинофілів, може бути в'язким. Нежить стає профузним, виникають пароксизми чхання, носове дихання практично відсутнє.

Вночі явища риніту є ще більш вираженими. Як правило, одночасно з цим у хворих з'являються ознаки алергічного кон'юнктивіту: свербіння очей, повік, їх почервоніння, світлобоязкість, сльозотеча. Інколи явища кон'юнктивіту є навіть більш значними, ніж симптоми риніту. Все це позначається як ринокон'юнктивальний синдром, що є основним проявом П.

При важкому багаторічному перебігу САР у 30% - 40% хворих він може ускладнитися пилковою БА, тобто, класичними приступами ядухи, що виникають у хворих в період пилкування відповідних рослин чи викидів спорів грибів.

Потрапляння АГ у шлунково-кишковий тракт викликає його ураження: нудоту, блювання, болі у животі, пронос, а також загострення. Подібні явища можуть

виникнути не тільки в період пилювання рослин, але й при вживанні у їжу певних продуктів. Наприклад, у хворих з алергією на пилок дерев вживання у їжу горіхів, яблук, меду, черешень, вишень, коньяку (він витримується у дубових бочках); у осіб з алергією до пилку злакових рослин - при вживанні у їжу хлібобулочних виробів, халви, олії, тощо. Можливі і інші перехресні реакції. Все це певним чином ускладнює діагностику САР.

В країнах колишнього СРСР раніше причиною полінозу (і, відповідно, САР) вважали тільки пилок рослин. Але, оскільки в світі переважає думка про спори грибів, як один із чинників САР, напевне нам слід приєднатися до цієї трактовки. У зв'язку з цим, є всі підстави вважати, що САР, що обумовлений гіперчутливістю до спорів грибів, мусить мати більш важкий перебіг, ніж САР пилкового походження. Це, зокрема, пов'язане із значною кількістю спорів грибів, які викидаються в повітря в період спороутворення. Є дані, що в ці періоди концентрація спорів в тисячі разів перевищує концентрацію пилку в „пік” пилювання рослин.

Діагноз. В принципі, постановка діагнозу САР в типових випадках є нескладною. Для цього достатньо правильно зібраного алергологічного анамнезу з ідентифікацією провідних клінічних симптомів: явищ АР, сезонності загострень, посилення їх у суху і послаблення у вологу погоду, інших проявів полінозу, впливу антигістамінних препаратів тощо.

Верифікація діагнозу П відбувається при постановці шкірних проб з АГ (інколи потрібен провокаційний алергологічний тест з пилковими АГ і ще рідше – імуноферментний тест з відповідними АГ).

Диференційну діагностику САР проводити майже не доводиться. Від ЦАР відрізняється чіткою сезонністю і певними клінічними особливостями. Вона може бути порушеною при умові, що хворий поза сезоном пилювання вживає у їжу певні продукти рослинного походження, ліки, чи ті, до яких певними чином причетними є гриби (квас, пиво, шампанське, дріжджове тісто). Слід мати на увазі, що на відміну від періодів пилювання рослин, нам мало відомі періоди спороутворення грибів. Тому значна роль в диференційній діагностиці відводиться специфічним методам обстеження.

Особливості лікування П.

Терапевтична стратегія при П має включати:

- елімінацію алергенів;
- специфічну імунотерапію (СІТ);
- фармакотерапію.

Щодо особливостей СІТ при САР, то цей метод лікування, за даними багатьох авторів, дозволяє досягнути позитивних результатів у 75 - 85% випадків. Цей результат, як показують дослідження за кордоном і в нашій країні, можна ще підвищити, якщо застосувати СІТ шляхом введення причинного алергену (нів) безпосередньо у ніс (у вигляді крапель, водно-полімерних плівок).

Препарати, що найбільш часто застосовуються при лікуванні АР представлені у таблиці 29.

Препарати, що найбільш часто застосовуються при лікуванні АР

Назва	Форма	Прийом
Санорин-Аналергін	Флакони назальних крапель	2-3 краплі в кожному носовій хід 3-4 рази на добу
Нокспрей	Флакони назального спрею	2-3 впорскування у кожен ніздрю на день
Назол	Флакони назального спрею	2-3 впорскування у кожен ніздрю на день
Аллертек	Таблетки	По 1 таблетці 1 раз на добу
Телфаст-120	Таблетки	По 1 таблетці 1 раз на добу
Алерон	Таблетки по 0,05	По 1 таблетці 1 раз на добу
Лорано	Таблетки по 0,1	По 1 таблетці 1 раз на добу
Кромогексал	Назальний спрей 2% у флаконах по 15 мл	По 4 інсуфляції на добу
Насобек	Назальний спрей у флаконах. 1 доза містить 50 мкг бекламетазону дипропіонату	По 100 мкг в кожному носовій хід 2 рази на добу
Флохал	Назальний спрей у флаконах. В одній дозі 50 мкг	По 100 мкг на добу у кожен ніздрю
Беконазе	Назальний спрей у флаконах. В одній дозі 50 мкг	По 200 мкг на добу у кожен ніздрю

Найбільш типові помилки. Найбільш складними є питання диференціальної діагностики ЦАР та ідіопатичного (вазомоторного) риніту. Тут необхідно більше уваги приділити аналізу анамнезу, шкірним і провокаційним пробам з АГ, цитології носового слизу. Слід пам'ятати про мікрогриби як етіологічний фактор САР. Є недооцінка важливості АР як фактору, що знижує якість життя і, дуже часто – початкового етапу АБА.

При лікуванні дуже часто має місце зловживання деконгестантами, що веде до розвитку медикаментозного риніту, іншим ускладненням.

Резюме. АР – найбільш поширене АЗ, що проявляється закладенням і виділенням із носа, його свербінням, порушенням нюху, яке може ускладнюватися гіперреактивністю, поліпозом і трансформуватися у БА. Постановка діагнозу АР базується на збиранні анамнезу, шкірних і провокаційних пробах з АГ, огляді ЛОР,

цитологічних дослідженнях. Диференціювати слід, насамперед, з ідіопатичним (вазомоторним) і інфекційним хронічним ринітом.

Полінози в сучасних екологічних умовах протікають більш тяжко, часто трансформуються в генералізовані форми, уражають в основному працездатний прошарок населення - 20-40 років. За даними наукових досліджень поліноз у 25-38% випадків протікає з бронхообструктивним синдромом, у 65-83% хворих - як ринокон'юнктивіт, у 18,2% зареєстровано поєднане ураження органів дихання, шкіри, нервової системи, шлунково-кишкового тракту.

Як вказано в документі, що розповсюджується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), алергічний риніт, до складу якого входить поліноз, представляє собою глобальну проблему охорони здоров'я.

В кліматичних умовах України розрізняють три періоди клінічної маніфестації алергії до пилку рослин: весняний, літній та літньо-осінній. Перший обумовлений цвітінням дерев та кущів, другий - культурних рослин та лугових трав, третій - бур'янів.

Поліноз характеризується циклічністю: ознаки захворювання проявляються в період полінації алергенних трав і дерев та зникають після припинення впливу алергізуючої рослини (так званий ефект елімінації алергену). Лікування АР базується на проведенні антицитокіновій (антигістамінні препарати), протизапальній (кромони, ІГКС) терапії з наступним переходом до СІТ.

Що стосується лікування хворих на поліноз, то потрібно підкреслити, що найбільш ефективним методом є специфічна імунотерапія (СІТ) причинним алергеном. Основні переваги СІТ: - збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів лікування; - попередження розширення спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість; - недопущення переходу легких проявів алергії в більш важкі; - зменшення потреби в фармакологічних препаратах .

"Тільки СІТ може природним чином змінити перебіг алергічного захворювання" - підкреслюється у відповідному офіційному документі ВООЗ. Необхідними умовами при цьому є: раннє виявлення полінозу, проведення кваліфікованої специфічної діагностики, достатня кваліфікація алерголога, терпіння хворого (тривалість курсу СІТ складає від 3 до 5 років). В усіх країнах виявлено зниження ефективності терапії алергічних станів та необхідність удосконалення та пошуку нових методів як медикаментозного, так і не медикаментозного лікування хворих на поліноз.

Удосконалення СІТ і лікувальних форм алергенів направлене на зниження здатності лікувальних препаратів викликати побічні місцеві та системні алергічні реакції і на збереження або підсилення їх імуногенних властивостей. Для досягнення цієї мети модифіковані способи введення, доставки лікувальних алергенів, а також їх якість. Здійснений випуск алергенів, що мають знижену алергенну, але збережену імуногенну активність; практикується включення в схему лікування імунотропних препаратів.

Додаток
 Діагностика та лікування АР в залежності від рівня медичного закладу
 представлені в таблиці 30.

Таблиця 30

**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ
 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ**

Діагностика	Лікування
Лікарська амбулаторія, дільнична лікарня	
Анамнез, огляд хворого, загальний аналіз крові	Деконгестанти, антигістамінні препарати
ЦРЛ (додатково)	
Скринінг (тестування)	Проведення підтримуючого етапу
сумішами АГ), огляд ЛОР, дослідження мазків-відбитків, рентгенографія носа та навколоносових пазух	СІТ, лікування антигістамінними препаратами, кромонами, інгаляційними ГКС
Обласна лікарня (додатково)	
Тестування відповідною групою алергенів, провокаційні проби з АГ, спірографія	Призначення СІТ, інгаляційних ГКС, оперативне лікування ускладнень
Консультативний центр (додатково)	
Консультації висококваліфікованими алергологом, ЛОР, поглиблене in vivo (розширеними наборами алергенів, із залученням звичайної та звукової риноманометрії), in vitro (дослідження загального і специфічного IgE) алерготестування, комп'ютерна томографія	Корекція незадовільних результатів СІТ, гормонорезистентних, ускладнених варіантів АР (астматична тріада, оперативне лікування)

Так як, при лікуванні П, АР дуже часто існують функціональні зміни в імунітеті хворого, то на фоні базисної терапії використовують імуномодулюючі препарати.

Одним з таких препаратів є Ербісол Екстра, який отриманий з ембріональної тканини великої рогатої худоби і містить в своєму складі комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження. (Ніколаєнко О.М., 2005). Згідно з даними автора концепції О.М.Ніколаєнко, препарат має імунокорелюючу дію і, при порушеннях імунологічного стану, сприяє його нормалізації, активуючи Т-лімфоцити, причому не тільки Т-хелпери, а й Т-супресори,

котрі інгібують активність В-лімфоцитів, що важливо для відновлення балансу між клітинним та гуморальним імунітетом, для припинення аутоімунних процесів.

Ербісол Екстра активує функцію Т-хелперів 1-го типу і пригнічує функцію Т-хелперів 2-го типу; це проявляється підсиленням синтезу γ -інтерферону, ІЛ-2, ІЛ-12, ФНП і зниженням продукції ІЛ-10 (Драннік Г.М., 2006)

Ербісол має імунокоригуючу дію, внаслідок впливу низькомолекулярних біологічно активних пептидів на мембрани імунокомпетентних клітин. Основний імуномодулюючий ефект препарату проявляється перш за все через дію на макрофагальну ланку, відповідальну за репарацію, відновлення функціональної активності органів та тканин, а також через Т-кілери, відповідальні за знищення пошкоджених та чужерідних клітин. Препарат має антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти на рівні плазматичних мембран. Ефективність Ербісолу буде вища на фоні прийому ентеросорбентів, які очищують мембрани клітин від токсичних речовин, алергенів, тощо, а також зв'язують їх у кишківник. На цьому фоні мікрохвильова резонансна терапія - надзвичайно високочастотна терапія (НВЧ), ефективніше діє на мембрани клітин лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, нормалізує частотно-резонансні властивості мембрани.

При НВЧ-терапії події розгортаються на клітинних мембранах, формуються акустoeлектричні хвилі. Під дією цих хвиль утворюються структурні елементи, які виконують роль антен, для зв'язку між клітинами. Головними елементами є мембранні рецептори білкової природи (як вхід регуляторних систем). Білкові молекули в активному стані на поверхні клітини є регуляторами біохімічних та біофізичних процесів, включених в загальну систему метаболізму, та нормалізують через білкові рецептори життєво важливі властивості клітини. В підсумку відновлюється нормальна взаємодія клітин імунної системи між собою, з чужерідними клітинами та особистими клітинами організму.

Застосування моршинської мінеральної води нормалізує дію жовчних шляхів, та жовчного міхура. Позитивно впливає на дію клітин печінки, таким чином діє на метаболізм ліпідів, пігментів, білків. Як відомо печінці належить основна роль у синтезі білка плазми крові, що впливає на імунологічну реактивність організму. Важливою дією моршинської мінеральної води є нормалізація мембранного (пристінного) травлення кишківника, нормалізація тону, зникнення запалення слизової оболонки.

Внаслідок цього, вивчення механізмів дії та характеру змін імунної системи, алергічного статусу хворих, під впливом Ербісолу та мікрохвильової резонансної терапії, на фоні ентеросорбції та прийому моршинської мінеральної води обумовлює актуальність теми та диктує необхідність проведення дослідження.

Ми вивчали можливості підвищення ефективності лікування хворих на поліноз шляхом застосування препарату Екстра Ербісол® та його вплив на Т- і В-ланку імунної системи на тлі проведення СІТ пилоквими алергенами.

Нами обстежено 46 хворих на поліноз, що проявляється ринокон'юнктивальним та бронхообструктивним синдромом в сезон полінації. Основну

групу складала 25 хворих, у яких поряд з проведенням курсу СІТ пилюковими алергенами використовувався Екстра Ербісол® по 3 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу -10 днів, потім 4 дні 2 рази на добу по 2 мл внутрішньом'язово. В контрольну групу увійшов 21 пацієнт, яким проводилась тільки СІТ пилюковими алергенами. Для діагностики та лікування хворих на поліноз застосовувалися вітчизняні алергени, що виробляються Вінницьким підприємством "Імунолог". Вони зареєстровані в Україні, представляють собою водно-сольові екстракти пилюку трав та дерев. Курс СІТ пацієнти отримували стаціонарно. Спочатку проводилося титрування алергену за допомогою розчинної рідини. Лікування починалося з дози алергену 0,1 PNU (розведення 1:100000). Це пояснюється тим, що СІТ починають з дози алергену, в 10 раз меншою від дози, що викликала шкірну реакцію при скарифікації шкіри. Ін'єкції проводилися підшкірно в верхню третину плеча за прискореною схемою з подальшим переходом на підтримуючу схему.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична кров. Дослідження поверхневого фенотипу імунокомпетентних клітин ($CD19^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) проводилось прямим імуофлюоресцентним методом з використанням панелі моноклональних антитіл. Визначення рівня імуноглобуліну Е (IgE) в сироватці крові проводили імуоферментним методом з використанням тест-системи (Німеччина). Рівень циркулюючих антитіл (АТ) проти гомогенатів з тканин й легень визначали у реакції споживання комплекменту за Кондрашовою. Для контролю імуних показників було обстежено 20 практично здорових донорів.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів обох груп до лікування спостерігався дисбаланс в імунній системі. Кількість $CD4^+$ клітин відповідала нижній межі норми, а кількість Т-супресорів/цитотоксиків ($CD8^+$) була в 1,5 рази менше контрольного показника. У 21 хворого (45,6 % випадків) було виявлено значне зниження $CD8^+$ клітин, внаслідок чого імуно-регуляторний індекс (ІРІ) у цих хворих був найбільш порушений. Підвищення кількості В-лімфоцитів спостерігалось в обох групах в однаковій мірі. Рівень сироваткового IgE перевищував норму в 5,1 та 4,3 рази як у хворих основної, так і контрольної груп. В сироватці крові 24 хворих (52,2 % випадків) були виявлені протилегеневі антитіла, титр яких складав 10 та 20 умов, одиниць (слабопозитивна та позитивна реакція). Пониження кількості $CD8^+$ Т-лімфоцитів призводить до підвищення активності В-лімфоцитів, що виражається у збільшенні синтезу імуноглобулінів та підвищення рівня аутоантитіл.

Отже у хворих на поліноз, що знаходились під нашим спостереженням, встановлено порушення співвідношення основних регуляторних субпопуляцій лімфоцитів, підвищену функціональну активність В-лімфоцитів (за даними дослідження вмісту IgE)

Застосування імуномодулюючого препарату Екстра Ербісол® при лікуванні хворих на поліноз на тлі проведення курсу СІТ пилюковими алергенами сприяло вірогідному ($p < 0,05$) підвищенню відносної кількості Т-лімфоцитів, в першу чергу, за рахунок суттєвого зростання ($p < 0,05$) відносної кількості Т-лімфоцитів з супресорною активністю ($CD8^+$). В процесі лікування відбувалась нормалізація порушеного

імунорегуляторного індексу у більшості хворих, що відобразилось на динаміці зміни середніх значень. Після проведеного курсу лікування у хворих основної групи спостерігалось зниження кількості В-лімфоцитів, рівня загального IgE (в 4,3 рази). Титр циркулюючих в сироватці крові аутоантитіл до антигенів легень у хворих основної групи значно понизився в порівнянні до вихідного показника (в 4,0 рази).

У хворих контрольної групи, які отримували традиційну СІТ пилковими алергенами, покращення імунних показників було менш вираженим. Зокрема, не дивлячись на нормалізацію клітинного співвідношення ($CD4^+/CD8^+$), рівень $CD8^+$ лімфоцитів підвищився лише до нижньої межі норми ($24,4 \pm 1,0 \%$), високою залишалась кількість В-лімфоцитів, а титр циркулюючих протилегеневих аутоантитіл знизився тільки в 2,8 рази і склав ($2,2 \pm 0,1$ умов.од).

Таким чином: застосування препарату Екстра Ербісол® в комплексній терапії хворих на поліноз дозволило покращити показники Т- і В-ланки імунної системи. Препарат як імунокоректор сприяє нормалізації імунологічного стану при значних його порушеннях, сприяє підвищенню експресії $CD8^+$ антигенів. Т-супресори здатні пригнічувати активність В-лімфоцитів, що важливо для відновлення балансу між клітинним і гуморальним імунітетом. Комплексне лікування хворих на поліноз із застосуванням Екстра Ербісолу® призводить до пригнічення гуморальної ланки імунітету, що характеризувалось зниженням рівня загального IgE та титру протилегеневих антитіл в сироватці крові. Препарат Екстра Ербісол® може бути використаний при проведенні курсу СІТ пилковими алергенами у хворих на поліноз для підвищення ефективності даного методу патогенетичної терапії.

На Україні на сьогоднішній день діагностика полінозу проводиться в основному, спираючись на дані анамнезу та прік-тестів. Діагностика затруднюється через неосвіченість пацієнтів та пізніх первинних звернень до лікаря; пацієнти з полінозом дуже часто неправильно тлумачать симптоми АЗ, не пов'язують їх з пилковою сенсibiliзацією і, навпаки, часто хворі, які страждають на поліноз, не помічають у себе алергію на пилок. І тільки після ретельно зібраного анамнезу і проведення СІТ виявляється перехресна сенсibiliзація.

Ця ситуація потребує подальшого вивчення та впровадження в діагностику хворих на АЗ нових стабільних та небезпечних технологій. Одним із найбільш чутливих, небезпечних та економічних на сьогоднішній день методом являється алерголосорбетний тест з використанням хемімоміпесценції (MAST CLX), за допомогою якого визначаються концентрація алергенспецифічних IgE і IgG₄ в сироватці крові. Метод MAST особливо рекомендується при вивченні перехресної реактивності, оскільки дозволяє дізнатися наявність та ступінь алергії одночасно до харчових алергенів і пилку, а також мікробам. Метод також дає можливість визначення алергії до побутових, кліщових та грибкових алергенів.

Метод корисний при неякісному анамнезі; при неможливості провести шкірні тести у даного пацієнта; коли провокаційний тест створює ризик для життя пацієнта; при імовірності пропустити алерген, який шукають; при тестах з поодинокими алергенами або мікстами. Необхідно враховувати, що призначенню алергосорбетного

тесту до IgE до великої кількості алергенів віддають перевагу внаслідок високої інформативності в порівнянні з іншими тестами.

Розділ 6. АЛЕРГІЧНА БРОНХІАЛЬНА АСТМА (АБА).

Навряд чи є захворювання, уява про яке за останні півтора сторіччя стільки разів суттєво змінювалося. Слід нагадати, що М.Я.Мудров (1926), А.Родосський (1863) розглядали бронхіальну астму (БА) як невроз, Г.І.Сокольский (1838), С.П.Боткін (1887), вважали, що в основі БА лежить інфекція дихальних шляхів. Е.О.Манойлов (1912), Meltzer (1910), Н.Ф.Голубов (1915) обґрунтували анафілактичну теорію БА. Пізніше вірність такої думки підтвердили праці В.Ф.Ундріца (1936), І.В.Давидовського (1956).

Згідно різних поглядів на БА змінювалися і її класифікації. Одна з перших класифікацій належить Брюгельману, який виділяв 5 типів БА: носову, глоточно-гортанну, бронхіальну, інтоксикаційну, неврастенічну. Також по 5 типів БА (але вже інших) виділяли Н.Ф.Голубов, Гольдшмідт. По-суті, такий підхід до БА був синдромним. Вже після Валкера (1917), який визнав існування двох видів БА - сенситивної і несенситивної, до неї стали відноситися як до захворювання, причому, саме до тих форм, які мали чіткий вигляд АЗ. Це стосується класифікацій Кемерера, Ракемана, Кука, Кока, Брес (1945), які вбачали у БА захворювання і поділяли її за типом “причинних” АГ. Однак, той же Кока при такому підході вимушений був виділити 17 клінічних типів БА, Вальтцер взагалі визнав таку спробу неперспективною, зважаючи на поліморфізм проявів БА. Відносно недавно аналогічний підхід до класифікації БА зробив Г.Б.Федосєєв (клініко-патогенетичні варіанти), що також не прижилося.

У свій час значну кількість прихильників за кордоном класифікація Rackemann (1918), який виділяв екзогенну (що викликана неінфекційними алергенами) і ендогенну (що викликана інфекційними агентами) БА.

Urbash, Gotlieb (1960) запропонували теорію “патергічної” астми, яка спочатку розвивається за рахунок сенсibiliзації до конкретного алергену (АГ), а у подальшому “губить” свою специфічність і приступи можуть викликатися іншими АГ, інфекцією, фізичними факторами тощо.

Таким чином, на протязі десятків років уява про БА змінювалася від відношення до неї, як до синдрому, до – визнання її нозологічною формою. Зокрема, А.Д.Адо підкреслював, що БА – це “собирательное понятие”, бо її можуть викликати численні етіологічні фактори, вона може мати різні патогенетичні механізми, клінічний поліморфізм. “БА - это семейство заболеваний”, казав він. Однак, як видно з вищенаведеного, більшість вчених в далекому і близькому минулому все ж відносилися до БА як до АЗ.

Офіційною класифікацією ВООЗ, згідно МКБ Х перегляду (1992) є така класифікація БА:

1. Переважно алергічна астма:
 - а) алергічний бронхіт;
 - б) алергічний риніт з астмою;
 - в) атопічна астма;

- г) екзогенна алергічна астма;
- д) сезонна лихоманка з астмою.
- 2. Неалергічна астма:
 - а) ідіосинкразична;
 - б) ендогенна.
- 3. Змішана астма.
- 4. Неуточнена астма.

Певна незадоволеність цією класифікацією, потребою “тісніше” прив’язати класифікацію до певних фармакопрепаратів, розробити і спростити технологію лікування БА, призвела до прийняття Міжнародного Консенсуса з БА, який розробив робочу класифікацію БА за ступенями важкості. Для розповсюдження інформації про методи лікування хворих на БА було створено Асамблею (GINA,2006), яка складалася з експертів з різних країн. Міністерством охорони здоров’я України було прийнято наказ № 128 від 19.03.2007 р. “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”. На основі цього було прийнято вітчизняне визначення БА і її класифікацію також за ступенями важкості.

Отже БА – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що характеризується варіабільною зворотньою бронхообструкцією та гіперреактивністю бронхів – підвищеною чутливістю до різних подразнюючих стимулів.

Бронхіальна астма поділяється на 4 ступеня важкості: інтермітуючу, легку персистуючу, персистуючу середньої важкості і важку персистуючу астму. Згідно цього документу вона може бути викликана як АГ, так і іншими факторами – фізичними, холодowymi, аспірином.

Таблиця 31

Класифікація БА за ступенем важкості

Ступінь важкості		Клінічна картина перед початком лікування
Інтермітуюча БА		Симптоми - рідше 1 раз на тиждень, нічні - 2 рази в місяць чи рідше, відсутність симптомів і нормальна функція легень між загостреннями, ПШВ більше 80% від нормативної, коливання ПШВ в межах 20%.
Персистуюча БА	Легка	Симптоми 1 раз на тиждень чи частіше, але рідше 1 раз в день, нічні симптоми астми виникають частіше 2 разів на місяць. Загострення захворювання можуть порушувати активність і сон. ПШВ більше 80% від нормативної, коливання ПШВ в межах 20-30 %.
	Середньої важкості	Щоденні симптоми, загострення порушують активність і сон. Нічні симптоми астми виникають частіше 1 раз на тиждень. Потреба в щоденному прийомі β_2 -агоністів короткої дії. ПШВ від 60 до 80% від нормативного, коливання понад 30%.

Важка	Постійні симптоми, часті загострення, часті нічні симптоми. Фізична активність обмежена проявами БА. ПШВ менше за 60% від нормативного, коливання понад 30%.
-------	--

Ступінь важкості БА, як видно з таблиці 31, визначається за кількістю нічних симптомів на тиждень, денних симптомів в день та тиждень, кратності застосування β_2 -агоністів короткої дії, ступеня порушення фізичної активності і сну, значень та коливань ОФВ₁ чи ПШВ. Необхідно відмітити, що визначення ступеня важкості БА за цими показниками є можливим тільки до призначення лікування. Якщо хворий отримує протиастматичну терапію, то її обсяг також повинен враховуватися. У подальшому вже достатньо динамічного нагляду за хворим за допомогою клініко-анамнестичних даних, функціональних тестів (ОФВ₁, ПШВ, проби Тіфно).

Алергічні механізми БА займають провідне місце майже у 80% хворих на БА у дітей та у 40-50% хворих на БА у дорослих, у зв'язку з цим закономірне використання терміну алергічна бронхіальна астма (АБА).

АБА – це хронічне запальне захворювання переважно нижніх дихальних шляхів, яке обумовлене сполучною дією екзогенних АГ та ендогенних факторів (атопія, схильність до гіперреактивності бронхів), опосередковане переважно опасистими клітинами і еозинофілами, що характеризується кашлем, бронхоспазмом (зворотним на початкових етапах) та гіперсекрецією.

Як вказувалося у розділі 2, переключення імунної відповіді з Th1 на Th2, що сприяє продукції і секреції ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13 викликає притаманне для БА запалення слизової оболонки дрібних бронхів, їх спазм, гіперсекрецію. Внаслідок цього порушується активність мерехтливого епітелію, погіршується дренажна функція, підвищується чутливість бронхів до подразників, настає їх закупорювання. До цього слід додати, що резидентні клітини бронхів можуть виділяти групу цитокінів, що сприяє хронізації запального процесу. Епітелій бронхів є джерелом ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18. Ендотелій секретує ІЛ-8, ІЛ-5, а фібробласти - фактори росту опасистих, ствольових клітин, ІЛ-8. Це підтримує запалення.

Важливу роль відіграють також лейкотрієни та простагландини, підвищений рівень яких виникає при посиленні активності фосфоліпази-2, що веде до вивільнення арахідонової кислоти. З неї під впливом ліпооксигенази вивільняються лейкотрієни (комплекс ЛТС-4 та ЛТД-4 - це МРС-А), що викликає посилення секретування слизу та бронхоспазм.

Серед суто імунних механізмів, що сприяють розвитку БА, слід назвати спадкову схильність до гіперпродукції ІgЕ, послаблення місцевих захисних механізмів бронхів, послаблення супресорної ланки, тривала дія антигенів.

Як вказує Г.М.Драннік (1999), морфологічно БА характеризується ушкодженням мерехтливого епітелію, збільшенням кількості еозинофілів, гістіоцитів та бокалоподібних клітин, лімфоцитів та макрофагів, відкладенням колагену у базальній мембрані клітин і її потовщенні, гіпертрофією та гіперплазією гладком'язової тканини бронхів, набряком слизової оболонки, поступовим склерозуванням підслизового шару і перибронхіальної тканини.

Згідно сучасної уяви, в основі БА лежить хронічний запальний процес в

бронхах, з яким пов'язані 4 компонента (форми) бронхіальної обструкції:

- гостра обструкція — обумовлена спазмом гладких м'язів бронхів;
- підгостра обструкція — внаслідок набряку слизової оболонки бронхів;
- хронічна обструкція — закупорка бронхів, переважно термінальних відділів, густим секретом;
- незворотна (склеротична) обструкція — внаслідок розвитку склеротичних змін в стінці бронхів при тривалому і важкому перебігу захворювання.

Клініка.

Інтермітуюча АБА. Симптоми (кашель, задишка) зустрічаються рідко, гіперсекреція не завжди спостерігається. Хворих, як правило, більше бентежить утруднення носового дихання. Поза приступами хворий є цілком працездатним, об'єктивний огляд і звичайне спірографічне дослідження не виявляють відхилень від норми. Загострення БА у таких хворих є короткими, а приступи легко ліквідуються за допомогою застосування β_2 -агоністів короткої дії. Добові коливання ПШВ при цьому варіанті перебігу АБА не перевищують 20%, однак при проведенні тесту з бронхолітиками виявляється прихований бронхоспазм.

Персистуюча АБА. При відсутності адекватного лікування АБА захворювання прогресує, частішими стають напади кашлю, задишки та ядухи, вони вже важче знімаються за допомогою застосування β_2 -агоністів. При цьому у хворих часто (а при 2 та 3 ступенях персистуючої АБА – майже постійно) можна вислухати монотонні сухі, інколи - свистячі хрипи, що свідчать про наявність постійного бронхоспазму. В проміжках між приступами показники функції зовнішнього дихання вказують на наявність обструктивних порушень і призначення бронхолітиків (особливо на 3 ступені) вже не веде до повного відновлення бронхіальної прохідності.

Хворі відмічають посилення бронхоспазму, інколи – ядуху при вдиханні подразнюючих запахів (парфуми, бензин, харчові екстракти, тютюновий дим), що свідчить про розвиток неспецифічної гіперреактивності бронхів.

Часте повторення приступів на протязі дня, збереження утруднення дихання і хрипів в легенях в проміжках між приступами і зниження показників функції зовнішнього дихання свідчить про формування хронічного запалення дихальних шляхів — тобто є загострення АБА. Подальше прогресування захворювання призводить до посилення і почастішання епізодів кашлю, посилення задишки та нападів ядухи.

При рентгенологічному дослідженні часто можна виявити наявність емфіземи, інколи – пневмосклерозу.

Як вже вказувалося, дуже важливим при АБА є дослідження функції зовнішнього дихання (див. розділ 3).

Особливості діагностики АБА. Згідно наказу МОЗ № 128 від 19.03.2007 р. “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” діагностика БА базується на:

1. Клінічних симптомах.
2. Порушеннях функції зовнішнього дихання (ФЗД).

3. Алергологічних дослідженнях.

Послідовність діагностики АБА є такою:

- 1) ідентифікація і інтерпретація приступу ядухи чи його еквівалентів (vixsing) - без цього діагноз БА є неможливим;
- 2) алергодіагностика (in vitro і при необхідності - in vivo) - це в значній частині випадків (при початкових формах АБА) дає змогу встановити етіологічний (причинний) діагноз АБА;
- 3) дослідження ФЗД, по-перше, дають змогу підтвердити чи відкинути діагноз БА; по-друге, встановити (разом з іншими методами) ступінь її важкості; по-третє, підібрати оптимальні бронхолітичні засоби.
- 4) додаткові методи - рентгенологічний, імунологічний, біохімічний, мікробіологічний, ультразвуковий тощо, також сприяють проведенню диференційного діагнозу АБА, виявленню супутніх захворювань тощо.

Постановка діагнозу АБА є, як правило, досить нескладною справою.

В приступному періоді присутня експіраторна задишка, на відстані можна вислухати сухі хрипи (при аускультатії легенів - сухі свистячі та дзижчачі хрипи). В міжприступному періоді хрипи можуть бути відсутніми (легкий перебіг БА) чи прослуховуватися у незначній кількості. При дослідженні ФЗД виявляється обструктивний тип порушення вентиляції (зниження $ОФВ_1$ в залежності від ступеню важкості БА - від 15 до 45%, коефіцієнту $T_{іфно}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$ і їх значне відновлення після вдихання бронхолітиків, зниження цих показників при провокаційних пробах з "причинними" АГ).

Вказівка у анамнезі на 3 чи більше приступів ядухи на протязі останнього року (у дітей - періодичне виникнення дистанційних хрипів, свистів) вказує на високу вірогідність захворювання на АБА. При цьому слід провести диференційну діагностику з неалергічними захворюваннями чи станами, що мають подібну симптоматику: серцевою астмою (СА), хронічним обструктивним бронхітом (ХОБ), гострими запальними захворюваннями (ГЗЗ) легень неалергічного характеру - бронхіолітом, пневмоніями, вірусними інфекціями, слабкістю мембранної частини трахеї (СМТ), ателектазом (А), екзогенним алергічним альвеолітом (ЕАА) – таблиця 32.

**ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ БА
ТА ПОДІБНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

АНАМНЕСТИЧНІ:							
	БА	СА	ХОБ	ГЗЗ	СМТ	А	ЕАА
Периодичність, повторюваність у минулому	+	+	+	-	+	-	+
Позитивний епідеміологічний анамнез	-	-	-	+	-	-	-
Зв'язок з певними екзогенними факторами	+	-	-	-	-	-	+
Позитивний ефект елімінації	+	-	-	-	-	-	+
Наявність "світлих" проміжків, періодів ремісії	+	-	-	-	+	-	+
Залежність від фізичного навантаження	-	+	+	-	-	-	-
Виникнення приступів у певній позиції	-	-	-	-	+	-	-
ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ І ЛАБОРАТОРНІ:							
	БА	СА	ХОБ	ГЗЗ	СМТ	А	ЕАА
Зниження ОФВ ₁ (пікової швидкості видиху) і її відновлення після бронхолітиків	+	-	-	-	-	-	-
Підвищена чутливість бронхів до ацетилхоліну	+	+	+	+	-	-	-
Ознаки серцевої недостатності	-	+	-	-	-	-	-
Наявність рентгенологічних ознак ателектазу	-	-	-	-	-	+	-
Наявність рентгенологічних ознак пневмонії	-	-	-	+	-	-	-
Наявність рентгенологічних ознак пневмосклерозу	-	-	-	-	-	-	+
Позитивні шкірні проби з АГ	+	-	-	-	-	-	-
Підвищення рівня ЦК	-	-	-	-	-	-	+
У гемограмі - лейкоцитоз, пришвидшення ШОЕ	-	-	-	+	-	+	-

Виходячи зі ступеню важкості БА, рекомендується і відповідне базове її лікування. При АБА, природньо, там, де це можливо, призначається СІТ - таблиця 33.

**НЕОБХІДНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ
АБА РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ**

Ступінь важкості АБА	Необхідне медикаментозне лікування
Інтермітуюча	СІТ різними способами, β_2 -агоністи короткої дії на вимогу
Персистуюча:	
Легка	β_2 -агоністи (короткої і пролонгованої дії) курс ІГКС з наступним призначенням СІТ
Середньоважка	ІГКС 800-2000 мкг, β_2 -агоністи, теофіліни, холінолітики
Важка	Те ж лікування, при неефективності - системні ГКС

Наш досвід свідчить про те, що практично завжди при легкій персистуючій формі алергічної БА необхідно провести курс фармакотерапії ІГКС і після згасання клінічних проявів БА, поступово відміняючи фармакотерапію призначати СІТ. При середньоважкій та важкій формах АБА СІТ є неефективною. Хоча є роботи, які свідчать, що при незадавленій і неускладненій АБА, навіть з важким перебігом при ефективно проведеній протизапальній терапії можливо досягти більш легкого перебігу АБА і тоді призначити СІТ.

Слід мати на увазі, що у понад 70% хворих на АБА є і АР, що обов'язково слід враховувати при складанні плану лікування таких хворих.

Досвід застосування СІТ при АБА (при раціональному підборі хворих) показав, що у таких хворих:

- виникають тривалі ремісії, в тому числі багаторічні, а у певної кількості дітей - практичне одужання;
- такі хворі значно пізніше починають застосовувати ліки і потребують їх значно менше і у нижчих дозах;
- зменшуються витрати хворих і медичних установ на лікування.

Особливості СІТ при АБА такі:

- перевагу слід віддавати тривалим схемам;
- розпочинати доцільно з високих (1:1000000) розведень АГ;
- не використовувати одночасно більше 4 АГ;
- недоцільним є проведення повторних курсів СІТ при відсутності ефекту від попередніх курсів (при умові, якщо вони проводилися раціонально);
- дітям дошкільного віку СІТ краще проводити пероральним чи ендоназальним (при супутньому АР) методом;

- при наявності сенсibiliзації до двох різних груп АГ (побутові+пилкові) у дітей з 3 років доцільно комбiнувати 2 засоби СІТ (парентеральний та пероральний чи ендоназальний);

- не проводити СІТ особам без потрібного самоконтролю.

Як викладено в розділі 4, патогенетична терапія БА включає використання так званих мембраностабілізуючих засобів (препаратів кромоліну - та недокромілу натрію) - їх ефективність, на жаль, не завжди є достатньою. Серед антимедіаторних препаратів в останні роки набули певної популярності препарати-інгібітори лейкотрієнових рецепторів - аколат (зафірлукаст) та сингулар. Останнім часом, враховуючи появу антигістамінних препаратів 3 покоління (телфаста і еріусу), робляться спроби повернутися до їх застосування при БА.

Препаратами, які дійсно зробили "революцію" у лікуванні БА в останні десятиріччя, є інгаляційні глюкокортикостероїди - ІГКС. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої ініціативи з лікування та профілактики бронхіальної астми (GINA, 2006) ІГКС слід призначати в залежності від перебігу астми в наступних дозах (див. таблицю 34).

Таблиця 34

ІНГАЛЯЦІЙНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

Хімічна назва	Низька добова доза (мкг)		Середня добова доза (мкг)		Висока добова доза (мкг)	
	Діти	Дорослі	Діти	Дорослі	Діти	Дорослі
Беклометазон	100-250	200-500	250-500	500-1000	>500	>1000
Будесонід	100-200	200-600	200-600	600-1000	>600	>1000
Флутиказон	100-200	100-250	200-400	250-500	>400	>500
Мометазон	старші 12 років 100-200	200	старші 12 років 200	200-400	старші 12 років >400	>600

ІГКС призначають, починаючи з персистуючої БА.

Постійне удосконалення спостерігається і в групі бронхолітичних препаратів, якість яких підвищується у напрямку більшої селективності і продовжуваності дії. Певне застосування мають і холінолітики, теофіліни, головним чином, пролонгованої дії (ретафіл, теопек, теолонг, теобід, теодур, еуфілонг, вентакс тощо). Але їх застосування може супроводжуватися небажаними проявами (дія на серце, нервову систему).

Симптоматична терапія БА включає використання також муколітиків, лікування загострень і ускладнень цього захворювання, певних нетрадиційних методів (фіто-, рефлекс-, лазеро-, фізіо-, спелеотерапії, ентеросорбції тощо).

Певне значення має і боротьба з інфекціями, які діючи як тригерні агенти, провокують загострення АБА. З метою їх попередження весною та осінню можна застосовувати препарати, що містять лізати найпоширеніших бактерій (ІРС-19), проводити вакцинацію проти грипу тощо.

Аспірінова БА.

Аспірінова бронхіальна астма (АсБА), на думку переважної більшості фахівців не є АЗ. Однак, оскільки йдеться про сполучення симптомів БА і поліпозу носу, нам видається правомірним висвітлити цю проблему. Тим більше, що при постановці діагнозу БА, в меншій мірі АР, слід мати на увазі можливу наявність АсБА і, зважаючи на особливості її перебігу та лікування, мати певну пересторогу щодо подібних хворих.

АсБА є одним із клініко-патогенетичних варіантів БА і являє собою поєднання БА з неперенесенням ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПП). Для хворих на АсБА характерна наявність рецидивуючих синуситів і поліпозу носа. Поєднання БА, непереносимість ацетилсаліцилової кислоти і поліпозного синуситу дістало в літературі назву "астматичної тріади". Ацетилсаліцилова кислота була вперше синтезована в 1887 році Felix Hoffman і почала широко застосовуватися в медицині з 1899 року. Вже через три роки з'явилося перше повідомлення про анафілактичну реакцію у вигляді уртикарного висипу та ангіоневротичного набряку після її прийому хворим. Cooke R.A. в 1919 році описав 15 хворих, у яких розвився значний бронхоспазм через 15-20 хвилин після прийому аспіріну. Перший випадок загибелі пацієнта, пов'язаний з прийомом аспіріну, описаний в 1920 році Van der Veer. А про сполучення астми, поліпозу носа і непереносимість аспіріну вперше було повідомлено Widal M.F. з співавторами у 1922 році, пізніше це сполучення було детально описано і названо аспіріновою тріадою (Samter M., Beers R.F., 1968). Дані різних авторів відносно розповсюдженості цієї непереносимості ацетилсаліцилової кислоти у хворих на БА коливаються в широких межах - від 0,2% до 50% .

Патогенез АсБА пов'язують з порушенням обміну арахідонової кислоти, на який суттєво впливають ацетилсаліцилова кислота та НПП. Інгібірування простагландинсинтетази пригнічує синтез простагландинів E та F, що призводить до спазму бронхів (Хаїтов Р.М., 2002).

В класичному випадку захворювання симптоми астматичної тріади формуються поступово, іноді на протязі кількох років з такою послідовністю: вазомоторний риніт, поліпоз носу, приступи задухи, а потім виникає непереносимість ацетилсаліцилової кислоти у вигляді приступів БА. За даними літератури АсБА виявляється у 48 -71 % випадків БА.

В деяких випадках захворювання починається з приступів ядухи, пов'язаних з прийманням аспіріну або інших НПП, позніше приєднується рецидивуючий поліпозний етмоїдит.

Рецидивуючий поліпоз найчастіше передує АсБА. Показано, що поліпи, які знаходять при непереносимості аспіріну та при АЗ, гістологічно не відрізняються. При гістологічному дослідженні виявляються гіпертрофія слизової оболонки носу до 7-10 мм, потовщення базальної мембрани, набряк підслизового шару та інфільтрація опасистими клітинами, лімфоцитами та еозинофілами. В тканині поліпу виявляється збільшення кількості простагландинів та лейкотриєнів, що можна пояснити компенсаторними механізмами.

У хворих на АсБА окрім приступів ядухи спостерігаються і інші клінічні прояви побічної дії НПП: головний біль, ринорея, чхання, сльозотеча, нудота, блювання, діарея, тощо.

Таким чином, АсБА є самостійним клініко-патогенетичним варіантом БА з цілою низкою клінічних особливостей та більш тяжким перебігом. Сучасні методи діагностики неперенесення ацетилсаліцилової кислоти *in vivo* не є безпечними і можуть проводитися лише в спеціалізованих стаціонарах. Лабораторні методи діагностики непереносимості аспіріну, які зараз застосовуються не є достатньо інформативними.

Динаміка розвитку АсБА прямо корелює з важкістю проявів синусита та частотою поліпоутворення. Хворим на АсБА не заборонена поліпотомія, як це вважали ще декілька років, але її слід проводити обов'язково у стаціонарі на фоні призначення системних ГКС, бронхолітиків. Однак, не зважаючи на це, сама операція часто провокує загострення або навіть початок БА у таких хворих.

За даними багатьох дослідників (Марков А.Е., 2001 та інші), АсБА характеризується важким перебігом і майже завжди потребує призначення топічних чи системних ГКС. В літературі також є дані про високий відсоток летальності серед хворих цієї категорії. Найбільш частою причиною загибелі хворих є гострий перебіг БА, що не пов'язаний з прийомом аспіріну. Тяжкість приступу обумовлена вираженою гіперреактивністю бронхів, поширеністю бронхоспазму, значним сльозоутворенням, що призводять до генералізованої обструкції.

Питання оперативного лікування поліпозного етмоїдиту продовжує дискутуватися в літературі. Г.Б.Федосєєв з співавт. (2000) рекомендують проводити оперативне лікування лише у випадках значного порушення носового дихання. Ми теж дотримуємося таких принципів. Для профілактики загострення основного захворювання ми рекомендуємо оперативне втручання проводити тільки на фоні ГКС і бронхолітиків. Для консервативного лікування поліпозного етмоїдиту застосовується введення в тканину поліпу пролонгованих ГКС, а також призначення інтраназальних ГКС.

Найбільш типові помилки. Нерідко зустрічається як гіпердіагностика БА – при пневмоніях, бронхіоліті, тощо, у дітей – при ГРВІ, коли немає класичного приступу ядухи, Але можливі явища ларингіту, спазм, набряк бронхів, що обумовлено інфекцією, закупоркою дрібних бронхів харкотинням, так і гіподіагностика БА, коли педіатри не знають еквівалентів приступу ядухи (*vizsing*), а терапевти не вміють провести чітку диференційну діагностику між БА і ХОБ, коли потрібно виявити чітку розбіжність між приступом ядухи і незворотною обструкцією, для чого слід глибоко проаналізувати анамнез, дані спірографії (особливо – із застосуванням проб з бронхолітиками).

Труднощі можуть виникнути при діагностиці так званих “кашльових” варіантів БА. При цьому хворий не акцентує увагу на поодиноких приступах ядухи, а відмічає напади приступоподібного кашлю, який найбільше дошкуляє йому.

При лікуванні БА не тільки серед багатьох хворих, але й серед частини лікарів існує негативізм щодо аерозольних препаратів (особливо гормональних), частина

хворих зловживає β_2 -агоністами. Хворих не завжди вчать правильно користуватися інгаляторами (це не завжди вміють і лікарі). Не всі розуміють, що дія інгаляційних ГКС, кромонів, настає не зразу, а, відповідно, через 2 і 4-6 тижнів, внаслідок чого має місце відмова частини хворих від лікування цими препаратами. Дуже часто і невиправдано застосовується еуфілін, що може мати ускладнення з боку серця, особливо при одночасному застосуванні серцевих глікозидів.

Існує також недооцінка можливостей СІТ при БА, або невміння провести СІТ у цих хворих, коли потрібен індивідуальний підхід, врахування можливих загострень БА при впливі тригерних агентів тощо.

В таблиці 35 наведено препарати, що найчастіше застосовуються при лікуванні БА

Таблиця 35

**ПРЕПАРАТИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Стимулятори периферичних β-адренергічних рецепторів (β-агоністи)			
Селективні β_2-адреностимулятори короткої дії			
Хімічна назва	Торгова марка	Форма випуску	Добова доза, кратність прийому
Сальбутамол	Вентолін	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 10 інгаляцій на добу
	Асталін	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 10 інгаляцій на добу
	Саламол-еко	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 10 інгаляцій на добу
	Вентилор	Розчин для інгаляцій 0,5 мг/мл, амп. по 1 мл	Максимально 5-7 інгаляцій на добу
	Сальбутамол	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 10 інгаляцій на добу
	Сальбутамол-МФ	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 10 інгаляцій на добу
	Сальбутамол	Таблетки 2 та 4 мг	Максимально 8 мг на добу за 3-4 прийоми

	Сальбугексал	Капсули з модифікованим вивільненням по 8 мг	Максимально 8 мг на добу за 1 прийом
Фенотерол	Беровент-МФ	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 400 мкг за 3-4 прийоми
	Беротек	Дозований аерозоль 100 мкг/доза	Максимально 400 мкг за 3-4 прийоми
Селективні β_2 – адреностимулятори пролонгованої дії			
Сальметерол	Серобід	Аерозоль для інгаляцій 25 мкг/доза	50-100 мкг на добу розділених на 2 прийоми
	Серевент	Аерозоль для інгаляцій 25 мкг/доза	50-100 мкг на добу розділених на 2 прийоми
	Сальметер	Аерозоль для інгаляцій 25 мкг/доза	50-100 мкг на добу розділених на 2 прийоми
Формотерол	Зафірон	Порошок для інгаляцій в капс. 12 мкг/доза	24-48 мкг на добу за 1 -2 прийоми
Комбіновані бронхолітичні препарати			
Комбінації з сальбутамолом	Дуолін (сальбутамол 100мкг + іпратропію бромід 20мкг)	Дозований аерозоль	До 4-6 разів на добу
	Бронхофілін (сальбутамол 200мкг + теофілін 100мг)	Таблетки	До 4 таблеток на добу
	Комбівент (сальбутамол 120мкг + іпратропію бромід 21мкг)	Дозований аерозоль	До 4 разів на добу
	Сальбексон (сальбутамол 100мкг + беклометазона дипропіонат 50мг)	Дозований аерозоль	До 8 разів на добу

	Бронхоріл (сальбутамола 4мг, бромгексину гідрохлориду 8 мг та фенілефрину гідрохлориду 5 мг на 10мл)	Сироп	До 10 -15мл на добу
	Бросал (Сальбутамола 2мг + бромгексин 8мг)	Таблетки	До 4 таблеток на добу
	Інстаріл експекторант (Сальбутамола 4мг,бромгексин 8мг та фенілефрин 5 мг на 10мл)	Сироп	До 10-15 мл на добу
Комбінації з фенотеролом	Беродуал (фенотерол 50мкг+іпратропію бромід 20мкг)	Дозований аерозоль	1-3 рази на добу, при необхідності добавляють 1-2 дози
Комбінації з сальметеролом	Серофло (сальметерол 50 мкг+ флутиказон 100мкг або сальметерол 50 мкг+ флутиказон 250мкг)	Порошок для інгаляцій	До 4 інгаляцій 2 рази на добу
	Серофло (сальметерол 25мкг+ флутиказон 50мкг або сальметерол 25 мкг+ флутиказон 125мкг або сальметерол 25 мкг+ флутиказон 250мкг)	Дозований аерозоль	До 4 інгаляцій 2 рази на добу
	Серетид дискус (сальметерол 50 мкг+ флутиказон 100мкг або сальметерол 50 мкг+ флутиказон 250мкг або сальметерол 50 мкг+ флутиказон 500мкг)	Порошок для інгаляцій	До 4 інгаляцій 2 рази на добу

	Серетид евохалер сальметерол 25мкг+ флутиказон 50мкг або сальметерол 25 мкг+ флутиказон 125мкг або сальметерол 25 мкг+ флутиказон 250мкг)	Дозований аерозоль	До 4 інгаляцій 2 рази на добу
Комбінації з формотеролом	Форакорт (формотерол 6мкг+ будесонід 200 мкг)	Дозований аерозоль	До 4 інгаляцій 2 рази на добу
	Симбікорт (будесонід 160 мкг+формотерол 4,5мкг)	Дозований аерозоль	До 8 інгаляцій на добу
Блокатори М-холінорецепторів (холінолітики)			
Іпратропіум бромід	Іправент	Порошок для інгаляцій 40 мкг/доза Дозований аерозоль 40 мкг/доза	до 6 інгаляцій на добу
Тіотропію бромід	Спіріва	Порошок для інгаляцій 18 мкг/доза	1 інгаляція 1 раз на добу
Застосовуються інгаляційні глюкокортикостероїди (див. табл. 16)			

Резюме. АБА – захворювання, в основі якого лежить запальний процес переважно у дистальних бронхах, що проявляється бронхоспазмом, приступами ядухи (чи їх еквівалентами у вигляді пароксизмального кашлю, дистанційних хрипів, свистів). Діагноз базується на підставі відповідних клініко-анамнестичних (частіше – починається з АР, з поступовим розвитком приступів ядухи), фізикальних даних, результатів шкірних проб з АГ, дослідження функції зовнішнього дихання (найбільш характерними є порушення швидкісних показників, що відновлюються при вдиханні бронхолітиків). Диференціювати потрібно з серцевою астмою, хронічним обструктивним бронхітом, бронхіолітом. Лікування початкових проявів БА (інтермітуюча, легка персистуюча форми) слід проводити методом СІТ, у більшості випадків комбінуючи з фармакотерапією; середньоважких і важких форм – використовуючи сполучення β_2 -агоністів та інгаляційних ГКС, в певних випадках застосовуючи і інші препарати. Головним при лікуванні БА є встановлення контролю за її перебігом, що дає змогу зберегти потрібну якість життя хворих.

Додаток

Лікування глюкокортикостероїдами

За останні роки з'явилася велика кількість фундаментальних даних, які поглибили розуміння молекулярних механізмів, за допомогою яких глюкокортикостероїди, а особисто Серофло, пригнічують розвиток імунозалежного запалення. Відомо, що кортикостероїди пасивно проникають через клітинну мембрану та зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами, які знаходяться в цитоплазмі клітини. Показано, що найбільша кількість глюкокортикоїдних рецепторів знаходиться на епітеліальних клітинах дихальних шляхів і ендотеліальних судин. Структурно глюкокортикоїдний рецептор складається з декількох частин (доменів), кожна з яких виконує свою функцію. У глюкокортикоїдного рецептора можна виділити три основні функції: зв'язування гормону, зв'язування з певними ділянками ДНК (фіксація) і активація генів.

Не активований глюкокортикоїдний рецептор (не зв'язаний з гормонами) входить до складу білкового комплексу, який складається з молекули білка теплового шоку, білки під назвою імунофілін і деяких білків, які володіють інгібуючим впливом на глюкокортикоїдний рецептор.

Таким чином, глюкокортикоїди реалізують свою дію на відповідні клітини, зв'язуючись з рецепторами, щоб їх активувати. На сьогоднішній день прийнято вважати, що протизапальний ефект глюкокортикостероїдів обумовлено наступними механізмами: підсиленням транскрипції протизапальних генів та подавленням транскрипції прозапальних генів. Кортикостероїди, діючи на еозинофіли, значно зменшують їх кількість. Це пов'язано зі зменшенням продукції ІЛ-5 та ГМ-КСФ. Крім того, кортикостероїди зменшують продукцію еозинофілів в кістковому мозку. Кортикостероїди володіють прямим інгібуючим ефектом на звільнення медіаторів з еозинофілів (в меншій мірі реактивних варіантів кисню та активного білку). Однією з важливих мішеней для кортикостероїдів являються Т-лімфоцити. Під впливом цих гормонів дуже активно пригнічується активація Т-лімфоцитів та їх здібність продукувати цитокіни, які відіграють важливу роль в розвитку запалення. Перш за все, це торкається продукції ІЛ-4 та ІЛ-5 в більшій мірі, ніж гама-інтерферону, таким чином, під дією кортикостероїдів в більшій мірі страждає функція Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу.

Слід відзначити, що кортикостероїди не володіють прямою інгібуючою дією на звільнення медіаторів з опасистих клітин. Але, при тривалому прийманні кортикостероїдів, кількість базофілів значно зменшується. Припускають, що це пов'язано з пригніченням продукції ІЛ-4 та ІЛ-3. Кортикостероїди пригнічують звільнення цитокінів з альвеолярних макрофагів, зокрема продукцію ІЛ-1. Разом з тим, продукція ІЛ-10 зростає. Відомо, що дендритні клітини, які локалізуються в епітелії дихальних шляхів, являються надзвичайно активними антиген-рекомендованими клітинами, вони поглинають алерген, процесують його до пептидів, і презентують пептид за допомогою молекул гістосумісництва класу 2 для впізнавання Т-

лімфоцитами. Стероїди вірогідно зменшують кількість дендритних клітин в слизовій оболонці не тільки бронхів, але й порожнини носу. Епітеліоцити являються важливим джерелом запальних медіаторів в дихальних шляхах, які можуть підтримувати й посилювати процес запалення. Кортикостероїди пригнічують продукцію епітеліальними клітинами таких важливих цитокінів як ІЛ-8, еотаксин, ГМ-КСФ. Відомо, що в повітрі, яке видихують хворі на бронхіальну астму, підвищений склад NO, під впливом кортикостероїдів пригнічується кількість NO, крім того, понижується продукція запальних білків, а також експресія молекул адгезії. Стероїди пригнічують мікросудинну проникливість на рівні посткапілярних епітеліальних клітин. Припускається, що це пов'язано з синтезом під дією стероїдів білку, який одержав назву вазокортину. Крім того, знижується експресія молекул адгезії ICAM – 1. Під дією кортикостероїдів посилюється експресія $\beta 2$ – адренорецепторів на гладком'язові клітини дихальних шляхів, що відповідно, приводить до зниження потреби в використанні агоністів цих рецепторів і являється добре відомим результатом застосування кортикостероїдів. Цей ефект супроводжується підвищенням пікової швидкості видиху і довготривало утримується. Під дією кортикостероїдів пригнічується секреція слизових залоз. Вважають, що це не являється прямим ефектом кортикостероїдів, а є результат дії останніх на зниження запальних медіаторів, які стимулюють секрецію слизу.

Оскільки кортикостероїди пригнічують виявленість алергічного запалення, то вони ефективні в пригніченні не тільки алергенспецифічної, але і неспецифічної тканинної гіперреактивності.

Таке пригнічення гіперреактивності настає через декілька тижнів після початку використання кортикостероїдів і проявляється в зниженні чутливості до інгаляції гістаміну, лобахоліну, брадикініну, аденозину, двоокису сіри, подразнюючого диску, холодного повітря.

Таким чином, вище перераховані ефекти кортикостероїдів являються серйозним обґрунтуванням при їх застосуванні в комбінації з агоністами $\beta 2$ – адренорецепторів при бронхіальній астмі. На сьогоднішній день глюкокортикоїди являються найбільш ефективними протиастматичними фармакологічними засобами. Їх клінічна дія виявляється в пригніченні ранньої (при достатньо тривалому використанні) та пізньої фази алергічної відповіді, в покращенні показників функції зовнішнього дихання, в зниженні потреби в $\beta 2$ – агоністах, в гальмуванні неспецифічної бронхіальної гіперчутливості, в зменшенні частоти загострень захворювання запобігання непервернутих змін не тільки в бронхах і легенях, а і в інших тканинах організму людини, де проходять драматичні події алергічного запального процесу.

Нами було проліковано 237 хворих на бронхіальну астму, серед яких у 97 хворих був легкий перебіг, а у 103 – перебіг середньої тяжкості і у 37 був тяжкий перебіг. До вибору гормональної терапії ми віднесли серйозно і вивчали порівняльну характеристику системних кортикостероїдів. Виявилось, що при порівняльному вивченні по основним біологічним і функціональним показникам в лідери вийшов Серофло, який на сьогоднішній день одержав нове життя й можливість широкого

вокористання в лікуванні алергічних захворювань та навіть такої важкої патології як бронхіальна астма.

Серофло являється синтетичним глюкокортикостероїдом з сильною протизапальною дією і складається з сальметерола ксінофоату 50 мкг та флутіказону пропіонату 100 мкг з Діпіхалером № 30; сальметеролу ксінофоату 50 мкг і флутіказону пропіонату 250 мкг з Діпіхалером № 30 і відповідно слідуюче дозування: 25 мкг і 50 мкг, 25 мкг і 125 мкг, 25 мкг і 250 мкг в алюмінієвому контейнері – мають слабо виявлену мінералокортикоїдну дію. Він регулює симптоми запалення без дії на причини його виникнення. Серофло пригнічує і зменшує виділення медіаторів запалення, зменшує проникливість капілярів, чим сприяє зменшенню набряків. Він діє супресивно на імунологічні клітини, чим знижує реакції запалення. Посилує катаболізм білку, викликає збільшення концентрації глюкози в крові, діє на жировий обмін, збільшує концентрацію жирних кислот в плазмі крові.

Таким чином, Серофло являється кращим глюкокортикостероїдним препаратом для проведення інтенсивної терапії СКВ, ревматоїдного артриту, системних фаскулітів і хвороби Шегрена. Серофло проявляє мінімальну мінералокортикоїдну активність, незначну імуномодулюючу дію. Слід ще раз акцентувати увагу на унікальні дії Серофло – це його здібність активно накопичуватись в органах запалення.

При тривалому лікуванні, якщо невірно визначена доза препарату, він може викликати побічні дії – неправильний розподіл жирової тканини в організмі людини, привести до розвитку остеопорозу, підсилити дію ендо- та екзогенних котехоламінів. Якщо правильно призначити курс лікування, то Серофло мало метаболізується в нирках. Препарат призначають індивідуально, в залежності від хвороби, результатів лікування і, саме головне – від показників імунологічної індивідуальної чутливості імунокомпететних лімфоцитів людини. Рекомендується призначати препарат один раз на дбу, бажано вранці (дорослим – від 4 до 48 мг на добу, один раз або дрібними дозами. Дітям – від 0,1 до 0,5 мг на кг ваги на добу).

Для виявлення найбільш активної дози Серофло вивчено дію трьох доз препарату 0,04%, 0,4%, 0,4% в реакції “активного “ розеткоутворення у 237 хворих на бронхіальну астму. Доведено, що середня (терапевтична) доза Серофло відповідає стандартній, мінімальна – низькій. Враховували стимулюючий або пригнічуючий ефект Серофло, враховували різницю з показниками контролю, яка перевищувала 20%. Виявилось, що найбільшою активністю (75% хворих) володіла середня доза препарату, яка відповідала стандартній, 15% хворих були чутливі до низької дози препарату і 10% хворих були чутливі до високої дози препарату.

Враховуючи індивідуальну чутливість та диференційний підхід до дозозалежного ефекту при проведенні відповідного лікування хворим і, таким чином, враховуючи мінімальну дію Серофло на Т-лімфоцити, ми уникали імуносупресії, гормонозалежності і лікування хворих було адекватним.

Таким чином ми можемо зробити висновки про те, що препарат Серофло одержує нове життя в лікуванні хворих не тільки на бронхіальну астму, але й інших патологічних процесів, в яких основним патогенетичним початком являється

алергологічне запалення. Враховуючи індивідуальну чутливість хворих до Серофло, ми уникаємо основного ускладнення – гормонозалежності і таким чином збільшуємо клінічну ефективність лікування на 35% та якість життя на 37%.

Чому різне дозування таке важливе при лікуванні бронхіальної астми? Бронхіальна астма являється дуже мінливою хворобою, перебіг якої супроводжується хронічним запаленням та різною тяжкістю патологічного процесу. Погіршення та загострення бронхіальної астми пов'язані з епізодами гострого запалення, яке розвивається на фоні стійкого основного хронічного запалення. Це гостре запалення викликає посилення симптомів і може також привести до підвищення чутливості до пускового механізму і погіршенню в гіперреактивності дихальних шляхів.

Мінливість та тяжкість бронхіальної астми “реального життя” залежать від ряду факторів, включаючи дотримування хворим режиму призначеного лікування. Це означає, що оптимальне лікування бронхіальної астми повинно регулюватись по відношенню до доз і частоти їх прийому в залежності від змін в симптоматиці.

Можемо ми збільшити та зменшити дозу Форакурту з допомогою одного й того ж інгалятора?

Форакорт дає унікальну можливість збільшувати або зменшувати дозу, що дозволяє пристосовувати індивідуальний режим лікування хворого без необхідності переходу або добавляння інших інгаляторів. Подвійна дія Форакурту заснована на застосуванні Будесоніду і Формотеролу, двох компонентів з досконало документованими характеристиками дози реакції із доброю переносимістю.

Можливість переходу з однієї на дві інгаляції та з одного разу в день на два рази означає, що Форакот забезпечує зміну дози в одному й тому ж інгаляторі.

Форакорт подає Будесонід та Формотерол, два протиастматичні препарати з доведеною ефективністю і унікальними фармакологічними властивостями. Обидва препарати мають чіткі характеристики дози реакції. Це дає можливість змінювати дозу, що робить Форакорт унікальним.

Будесонід. Випробування дози реакції показали, що навіть низькі дози вдихуваного Будесоніду значно покращують функцію легень і зменшують загострення у порівнянні з плацебо, а також дають подальше залежні від дози покращення легеневої функції при дозах до 800 мкг двічі на день. Крім того, Будесонід утворює внутрішньоклітинні ефіри, які залишаються як лікарняні резерви в дихальних шляхах, і поступово виділяються на протязі деякого часу. Ця унікальна особливість частково пояснює, чому Будесонід приймають один раз на добу.

Формотерол. Коли звичайна доза Формотеролу підвищується у хворих на бронхіальну астму при середній та тяжких формах, клінічна реакція покращується по відношенню до вранішньої і вечірньої максимальної швидкості видиху і застосування рятуючих препаратів.

На початку лікування Формотеролом необхідно встановити контроль над хворобою, призначаючи дві інгаляції два рази на день. Після досягнення добрих результатів дозу потрібно зменшити до однієї інгаляції два рази на день за допомогою того ж інгалятора.

Всі ознаки бронхіальної астми підсилюються, то якщо дозу можливо тимчасово підвищити до двох інгаляцій два рази на день без необхідності переходу на другий інгалятор. Після встановлення контролю на симптомами дозу можливо знову зменшити. При добре контролюючій астмі Формотерол потрібно використовувати один раз на день.

Лікування Імунофаном.

На сучасному етапі ведуче місце в лікуванні ХНЗЛ посідає етіотропна терапія. Але існують значні контингенти хворих, які гостро потребують підвищення ефективності лікування. Недостатній ефект терапії і розвиток хронічних форм захворювань легень залежать від порушень в імунній системі, які розвиваються при ХНЗЛ, причому клінічний перебіг корелює із змінами імунологічної реактивності. У зв'язку з цим, проблема пошуку ефективних методів імунокорекції залишається актуальною. Одним з препаратів, який добре зарекомендував себе в клінічній практиці для лікування захворювань, які супроводжуються розвитком вторинного імунодефіциту є препарат Імунофан.

Імунофан - синтетичний препарат, який є модифікованим фрагментом біологічно активного участку молекули гормону тимусу тимопоетину, зберігає специфічну активність природного гормону і на фоні імунодефіцитного стану здатний відновлювати продукцію природного тимічного гормону – тимуліну.

Діючою речовиною препарату Імунофан є короткий регуляторний гексапептид з молекулярною масою 836 D. Імунофан має імунорегуляторну, дезінтоксикаційну, протизапальну дію. На відміну від гормонів тимусу, має імунорегуляторну дію на клітини периферичної імунної системи, незалежно від продукції простагландинів.

Регуляторний пептид реалізує свою дію на клітини імунної системи через різноманітні механізми. Він стимулює утворення ІЛ-2 імунокомпетентними клітинами. Препарат має здатність модулювати продукцію медіатора фактора некрозу пухлин (ФНП) та ІЛ-6 в діапазоні значень, близьких до фізіологічного рівня.

Препарат має здатність регулюючи впливати на продукцію медіаторів імунітету (запалення), імуноглобулінів, в том числі при уродженій недостатності IgA або гіперпродукції IgE, та стимулює утворення антитілопродукуючих клітин, підсилює утворення α -ІФН та γ -ІФН. Дія Імунофану починається через 2-3 години (швидка фаза) та продовжується до 4 місяців (середня та повільна фази). Під час швидкої фази, тривалість якої 2-3 доби, проявляється дезінтоксикаційний ефект препарату – підсилюється антиоксидантний захист організму. Імунофан нормалізує перекисне окислення ліпідів, пригнічує розпад фосфоліпідів клітинної мембрани та синтез арахідонової кислоти.

Протягом середньої фази, яка починається через 2-3 доби і триває до 6 – 7 діб, відбувається посилення реакцій фагоцитозу. Внаслідок активації фагоцитозу можливе незначне загострення вогнищ хронічного запалення, які підтримуються за рахунок персистенції вірусних або бактеріальних антигенів. Повільна фаза починається на 7-10 добу і триває до 4 місяців, полягає у відновленні показників клітинного і гуморального

імунітету, відновлення імунорегуляторного індексу, збільшенні продукції специфічних антитіл. На відміну від препаратів тимусу дія Імунофану не залежить від продукції простагландину PGE₂, тому допускається, в разі необхідності, призначення препарату в комбінації з протизапальними препаратами як стероїдного, так і не стероїдного ряду.

Імунофан має високу клініко-імунологічну ефективність при лікуванні пацієнтів з хронічним бронхітом та з ангеннезалежною бронхіальною астмою. Препарат забезпечує суттєве подовження ремісії захворювання та збільшення числа безсимптомних днів після лікування, підвищення якості життя, добру переносимість.

Імунофан призначається по 1,0 мл 0,005% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, 7 ін'єкцій на курс лікування.

Лікування Гропринозином.

Грип та гострі респіраторні вірусні захворювання – найбільш масові інфекційні хвороби з гострим перебігом та частими ускладненнями. Віруси грипу та ГРВІ вибірково уражують циліндричний епітелій дихальних шляхів, особливо трахеї та бронхів, що спричиняє загострення бронхіальної астми та ХОЗЛ. Підвищення проникливості судинної стінки під впливом вірусів грипу та ГРВІ призводить до порушення мікроциркуляції та можливості виникнення геморагічного синдрому (кровохаркання, носові кровотечі, геморагічна пневмонія, енцефалопатії).

Особливості перебігу грипу та ГРВІ також обумовлюють зниження імунологічної реактивності, що призводить до загострення хронічних захворювань. Необхідно також враховувати, що вторинні імунodefіцити, які виникають після ГРВІ та грипу призводять не тільки до вищенаведених ускладнень, але і до синдрому післявірусної астенії (СПА), ведучими симптомами якого є втомлюваність, емоційні порушення та різноманітні психічні розлади. Фактично СПА часто є первинною маніфестацією синдрому хронічної втоми.

Аналіз багаточисельних досліджень доводить, що недостатній ефект терапії і розвиток хронічних форм захворювань легень залежать від порушень в імунній системі, які розвиваються при ХОЗЛ, причому клінічний перебіг корелює із змінами імунологічної реактивності. Експериментально та клінічно доведено, що ХОЗЛ відносяться до імунозалежних захворювань, у патогенезі провідна роль належить порушенням Т-ланки імунної системи та функціональній дисфункції В-клітин. Одним з препаратів, який добре зарекомендував себе в клінічній практиці для лікування захворювань, які супроводжуються розвитком вторинного імунodefіциту є препарат групи інозину - Гропринозин (міжнародна назва - інозин пранобекс) - комплекс інозину і солі 4-ацетамінобензойної кислоти.

Гропринозин є високоефективним імунomodулятором широкого спектра дії, має не тільки імунomodулюючу дію, а й пряму противірусну. Він підсилює диференціювання пре-Т-лімфоцитів, в тому числі їх функціональну активність та здатність до утворення цитокінів. Препарат значно підсилює продукцію інтерлейкіна-2 лімфоцитами людини. Гропринозин стимулює також активність натуральних кіллерів, навіть у здорових людей, стимулює активність макрофагів як у відношенні фагоцитозу

так і у відношенні процесінгу та презентації антигену, завдяки чому після прийому препарату підвищується кількість антитілоутворюючих клітин, відбувається стимуляція синтезу інтерлейкіну-1. Таким чином, препарат має тимозиноподібну дію, стимулюючи переважно клітинний імунітет, особливо ефективно в умовах клітинного імунодефіциту. Додавання препарату в культуру лімфоцитів, які активовані субоптимальною дозою конканаваліну А, вже через 16 годин супроводжувалось підвищеним накопиченням ендogenous інтерферону. Гропрінозин попереджує поствірусне ослаблення клітинного синтезу РНК і білка в клітинах, які піддалися інфікуванню. Це особливо важливо по відношенню до клітин, які зайняті в процесах імунологічного захисту. Така дія Гропрінозину не відноситься до вірусної РНК, синтез якої він уповільнює. Відбувається не розпізнання або не вірне розпізнання вірусної РНК з невірною транскрипцією генетичного коду вірусів. Це перешкоджає використанню рибосомальної РНК клітин для розмноження вірусів. Роботи останніх років переконливо показують, що Гропрінозин має не тільки імуностимулюючу, а і безпосередню противірусну дію. Завдяки вказаним властивостям, Гропрінозин може бути з успіхом використаний для лікування гострих та хронічних інфекцій. Препарат значно полегшує перебіг інфекційного процесу, особливо при вірусних захворювання дихальних шляхів, а також відновлює імунологічні порушення, викликані іншими збудниками.

Застосування Гропрінозину дозволяє також суттєво оптимізувати лікування хворих і з іншими вірусними інфекціями, такими як кір, краснуха, вітряна віспа, епідемічний паротит, інфекції, викликані *Herpes simplex I*, *Herpes simplex II*, *Herpes zoster*, папіломавірусами.

Враховуючи комплексний противірусний та імуномодулюючий ефект, Гропрінозин один з небагатьох імуномодуляторів, які можна застосовувати в гострій фазі захворювання в якості монотерапії. У хворих з різними вторинними імунодефіцитами застосування Гропрінозину значно зменшує частоту ускладнень.

Препарат має дуже низьку токсичність. Показано, що застосування препарату, в дозі 6 -8 грамів на добу на протязі 4 - 6 місяців не викликає побічних ефектів. Застосовується навіть у дітей з перших днів життя.

Ми застосовуємо у хворих Гропрінозин по 50мг/кг маси на добу протягом 15-21 дня. Добова доза Гропрінозину розподіляється на 3-4 прийоми. Можна застосовувати спрощену схему застосування Гропрінозину – 500 мг (1 таблетка) на 10 кг маси тіла на добу, тобто, якщо пацієнт важить 60 кг – 6 табл. на добу (2 табл. x 3 рази на добу), якщо 80 кг – 8 табл. на добу (2 табл. x 4 рази на добу), якщо 100 кг – 10 табл. на добу (3 табл. ранком та в обід і 4 табл. ввечері) на протязі 5 – 10 днів.

Розділ 7. БРОНХОЛЕГЕНЕВІ ЕОЗИНОФІЛІЇ.

Терміном бронхолегеневі еозинофілії (БЛЕ) позначають групу синдромів, які характеризуються скороминучими легeneвими інфільтратами, еозинофілією крові та харкотиння. Клінічно БЛЕ можуть проявлятися як поодинокими чи численними легeneвими інфільтратами з відповідною симптоматикою, так и просто еозинофілією харкотиння.

А.Г.Чучалін та І.Д.Копильов (1990) запропонували робочу класифікацію БЛЕ, яку ми дещо модифікували (див. таблицю 36).

Таблиця 36

РОБОЧА КЛАСИФІКАЦІЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЕОЗИНОФІЛІЙ

Клінічні форми БЛЕ	Етіологічний фактор
1. Локальні БЛЕ: 1.1. Проста БЛЕ (синдром Лефлера). 1.2. Хронічна еозинофільна пневмонія, гемобластози тощо. 1.3. БЛЕ з астматичним синдромом: атопічна, неатопічна БА, бронхолегеневий аспергільоз, тропічна еозинофілія	АГ рослин, грибів, гельмінтів, ліків, харчових продуктів, металів, пухлин АГ, аспергіли, мікрофілярії
2. БЛЕ з системними проявами: 2.1. Алергічний еозинофільний гранулематозний ангіт (синдром Чарга-Строса); 2.2. Гіпереозинофільний міелопроліферативний синдром	Невідомий

Як вказано у попередніх розділах, еозинофіли мають на своїй поверхні ряд мембранних рецепторів для клітинно-специфічних хемотаксичних факторів. Це, зокрема, хемотаксичний фактор анафілаксії (ЕХФ-А), який виділяється опасистими клітинами після контакту з IgE; фактор, що стимулює міграцію еозинофілів, який виділяється Т-лімфоцитами; еозинофільний хемотаксичний фактор нейтрофілів, який виділяється у процесі фагоцитозу імунних комплексів. Крім цього, хемотаксисом у відношенні до еозинофілів наділені активовані фрагменти системи комплементу, гістамін, антигени гельмінтів, екстракти пухлин.

Всі вищенаведені фактори сприяють міграційній здатності еозинофілів.

Причинами БЛЕ можуть бути:

- а) паразитарні захворювання (аскаридоз, опісторхоз тощо);
- б) грибкові захворювання (кандидомікоз, аспергільоз);

- в) медикаментозні ураження легень (пеніциліном, протитуберкульозними препаратами);
- г) пухлинні захворювання (гемобластози, лімфоми).

Проста БЛЕ (синдром Лефлера) може мати прихований перебіг і виявлятися випадково. Іноді можливі явища інтоксикації, а також бронхо-легеневий синдром (кашель, виділення харкотиння жовтогарячого кольору). Інколи вдається вислухати вологі дрібнопузирчасті хрипи. Рентгенологічно - наявність інфільтратів різної величини та кількості з нечіткими контурами, які можуть спонтанно зникати через 2-3 тижні. У крові та харкотинні виявляється велика кількість еозинофілів.

Діагностика.

Слід враховувати можливу наявність:

- полінозу,
- мікозу (особливо аспергільозу),
- гельмінтозу,
- професійної шкідливості (робота з нікелем),
- медикаментозну, харчову алергію.

Лікування БЛЕ може не потребувати, бо, як правило, спонтанно проходить. Інколи може бути потрібним короткий курс системних ГКС.

Хронічна БЛЕ відрізняється від простої тривалістю (понад 4 тижні), більш вираженими синдромами інтоксикації та бронхолегеневим.

Слід ретельно обстежити хворого на предмет виявлення зв'язку БЛЕ з основним захворюванням. Лікування проводиться курсом системних ГКС.

БЛЕ з астматичним синдромом слід вести за стандартами діагностики і лікування БА.

Бронхолегеневий аспергільоз дуже часто проявляється БЛЕ. Його збудником є декілька видів грибів роду *Aspergillus*. Аспергільоз частіше зустрічається серед любителів голубів, у працівників підприємств по виробництву спирту, пива, хлібопекарської промисловості (застосовуються ферменти декількох видів аспергил у вигляді грибкового солоду); на рибних заводах (ферментація риби з метою консервування); при виготовленні соєвого соусу, вирощуванні конопель, ячміння, а також у чесальників шерсті, волосся. Цей перелік професій слід враховувати при постановці діагнозу аспергільозу.

В патогенезі обструктивного синдрому при аспергільозі провідне значення має розвиток негайної алергічної реакції і ушкодженням альвеол її медіаторами. Уражені альвеоли заповнюються еозинофілами, в наступному розвивається гранулематозний інтерстиціальний пневмоніт з вираженою інфільтрацією перібронхіальної тканини та міжальвеолярних перетинок плазматичними клітинами, моноцитами, лімфоцитами та, в значній кількості, еозинофілами. Алергічний бронхолегеневий аспергільоз характеризується класичними приступами БА, лихоманкою. Характерним є виділення харкотиння, що містить коричневі чи жовтуваті крупинки чи пробки.

Тропічна БЛЕ (синдром Вайнгартена) обумовлений інвазією і міграцією личинок гельмінтів мікрофілярій. В постановці діагнозу допомагає збирання

епідеміологічного анамнезу (хворіють, переважно, мешканці Південно-Східної Азії, Індії, Пакистану), виявлення мікрофілярій в товстій краплі крові, відповідних антитіл при постановці РЗК.

БЛЕ з системними проявами. Для цієї групи захворювань характерною є також виражена еозинофілія в периферичній крові, легеневі інфільтрати та залучення до патологічного процесу багатьох органів та систем. Серед них виділяють *алергічний еозинофільний гранулематозний ангіт, гіпереозинофільний мієлопроліферативний синдром.*

Основними клінічними проявами захворювання є:

- розвиток прогресуючої рестриктивної серцевої недостатності;
- велика частота тромбоемболічних ускладнень, особливо в системі легеневої артерії;
- ураження легень у вигляді інфільтратів;
- лихоманка, артралгії, міалгії, поліморфний шкірний висип, лімфаденопатія;
- гепатоспленомегалія;
- ураження нирок у вигляді гломерулонефриту (протеїнурія, гематурія);
- ураження центральної нервової системи (симптом Гордона);
- значна еозинофілія крові;
- гіперплазія кісткового мозку з великим вмістом еозинофілів.

Прогноз захворювання несприятливий. Хворі швидко гинуть від прогресуючої серцевої недостатності і від тромбоемболічних ускладнень.

БЛЕ на фоні системних захворювань слід вести за стандартами лікування основного захворювання.

Типові помилки. Часто БЛЕ сприймають за пневмонію чи туберкульоз легень, що супроводжується невиправданим призначенням антибактеріальних препаратів, внаслідок чого перебіг БЛЕ може погіршуватися.

Препарати, що найбільш часто призначаються наведені у таблиці 37.

Таблиця 37

Препарати, що найчастіше призначаються

Назва	Форма	Прийом
Преднізолон	таблетки по 5 мг	60 мг на добу в першу половину дня декілька днів із швидким зменшенням дози
Інгаляційні ГКС (тільки при наявності бронхоспазму)	Див. табл. 16	
β_2 – агоністи короткої дії (тільки при наявності бронхоспазму)	Див. табл. 35	
Муколітичні препарати	Таблетки або сироп	2-3 рази на добу на протязі 2-3 тижнів

Резюме. БЛЕ – синдром, що обумовлений залученням у певні ділянки легень еозинофілів відповідними АГ (рослин, грибів, гельмінтів), що може мати бессимптомний перебіг (тільки з наявністю інфільтративних змін в легенях) чи з незначною симптоматикою (кашель з виділенням харкотиння оранжевого кольору) і скороминучими фізикальними (вологі хрипи) і рентгенологічними даними («літучі» інфільтрати). В діагностиці, окрім рентгенографії у динаміці слід використовувати цитологічне дослідження харкотиння і крові (містять велику кількість еозинофілів).

Значні труднощі виникають при хронічному перебігу БЛЕ. Діагностика і лікування БЛЕ, що обумовлені аспергілами чи пов'язані з системними захворюваннями, повинні будуватися, відповідно, за технологіями, що є прийнятими для інфекційних та системних захворювань.

Розділ 8. ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ.

Цим терміном позначено групу захворювань з дифузним ураженням легень, що виникають внаслідок алергічної реакції легеневої тканини на інтенсивні і тривалі інгаляції певних АГ. **Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) являє собою дифузний гранулематозний запальний процес у альвеолах та стромі легень, що виникає під впливом інтенсивної і тривалої інгаляції переважно органічних водонерозчинних АГ.**

Термін екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) містить в собі комплекс інформації про: вплив екзоалергенів, алергічний патогенез захворювання, локалізацію патологічного процесу переважно в легенях (А.Г.Хоменко, Ст.Мюлер, В.Шилінг, 1987).

Вперше ЕАА описаний Рамаззіні (1713) у осіб, що працювали із зерном. Розповсюдженість ЕАА у Великій Британії складає від 0,012 до 0,193%, а серед працівників сільського господарства від 4 до 8,6%.

Причиною ЕАА є АГ, що потрапляє до організму інгаляційним шляхом з повітрям. Але ЕАА виникає тільки у 5-15% осіб, що вдихають цей АГ. Є дані, що паління та атопія підвищують цю вірогідність. У якості АГ можуть виступати різні речовини, частіше всього спори грибів, які знаходяться у прілому сіні, корі дерев, цукровому тростнику, пір'ї птахів, шерсті тварин, певних ліках тощо. При ЕАА немає системних уражень. Згрупувати їх можна таким чином:

1) мікроорганізми (бактерії, гриби, найпростіші) та продукти їх життєдіяльності - білки, гліко- та ліпопротеїди, полісахариди, ферменти, ендотоксини);

2) біологічно активні субстанції тваринного та рослинного походження;

3) низькомолекулярні сполучники та медикаментозні засоби.

ЕТИОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ЕАА
(за А.Г.Чучаліним та І.Д.Копильовим, 1990)

Етіологічний фактор	Джерело	Назва конкретної хвороби
	Термофільні бактерії	
<i>Mikropolispora faeni</i>	Запліснявіле сіно	Легеня фермера
<i>Thermoaktinomyces vulgaris</i>	- // -	Легеня зерноводів
<i>M.faeni, T.vulgaris</i>	Компост для вирощування грибів	Легеня вирощувачів грибів
<i>T.sacchari</i>	Запліснявілий тростник	Багассоз
<i>T.vulgaris, T.candidas</i>	Нагріті басейни, кондиционери	Легеня банщика легеня уопленика
Інші бактерії: <i>Bacilus subtilis</i>	Вода, що містить детергенти	Легені виробників детергентів
<i>D.sereus</i> <i>Criptococcus neoformans</i>	Сезонне забруднення атмосфери	Літній тип ЕАА
<i>Acantamoeba</i>	Водні резервуари	Легені уоплеників, легені власників басейнів
Бактеріальні продукти: ендотоксини глікопептиди Блеоміцин	Хлопковий пил ЕАА	Бісіноз
<i>Streptomyces verticillus</i> <i>Streptomyces olivaccus</i>	Солом'яні стріхи	Легеня мешканців Нової Гвінеї
Справжні гриби: <i>Criptostroma corticale</i>	Запліснявіла кора	Легеня рубщиків кленів
<i>Aspergillus clavatus</i>	Запліснявілий солод, ячмінь	Легені виготовлювачів солоду
<i>Aureobazidium pullutans</i>	Запліснявілі опилки секвої	Секвойоз
<i>Sitophilus granerius</i>	Пшенична мука, що заражена довгоносиком	Легеня мукомелів

Penicillium caseil	Сирна пліснява	Легеня сироварів
P.frequentans	Запліснявілий пробко- вий пил	Сабероз
Спори аспергіл	Водні резервуари	Аспергільоз
Trichosporon cutaneum	Пташиний помет	Легеня пташників
Тваринні білки:		
Білки птахів (сироватка, екскрети)	Голуби, папуги	Легеня пташників
Пір'я птахів	Кури, качки, гиндики	Легеня працівників птахоферм
білки риби	Рибна мука	Легеня тих, хто працює з рибною мукою
моча щурів і сироватка	Щури	Легеня тих, хто має щурів
гіпофіз свинячий, бичачий	Адіурекрин	Легеня тих, хто нюхає адіурекрин
шерсть тварин	Шкури тварин	Легеня скорняка
білки молока	Молоко	ЕАА від молока
Рослинний пил:		
рисовий пил	рис	Хвороба тих, хто шліфує рис
конопляний пил	конопля	Пенькова лихоманка
пил зерен кофе	кофейні плантації	Хвороба працівників кофейних плантацій
Низькомолекулярні сполучення: днізоціанат, тримеліткіновий ангидрид, солі важких металів		ЕАА
Лікарські препарати: Інтал, антибіотики, нітрофурани, антиметаболіти, антимикотичні препарати		

Умовами для глибокого проникнення АГ є їх величина - до 5 мкм (бо тільки частки такої величини можуть досягати альвеол і не затримуються захисними механізмами бронхолегеневого апарату), стійкість до дії лізосомальних ферментів,

продовжуваність експозиції. Інтермітуючий контакт з АГ веде до гострих реакцій, тривалий - до хронічного процесу з поступовим прогресуванням.

Щоб викликати пошкодження альвеол, необхідним є інгаляційний шлях проникнення АГ, високі його дози і тривала експозиція. АГ повинен бути представленим у корпускулярному вигляді (клітини) чи у вигляді агрегованого білка, у тому числі в комплексі з низькомолекулярними гаптенами. АГ, які розчинюються, не викликають розвитку ЕАА (А.Г.Чучалін, І.Д.Копильов, 1990).

У патогенезі ЕАА основну роль відіграє імунокомплексний механізм, але можливі і алергічні реакції іншого типу (цитотоксичного чи уповільненого). Імунні комплекси і специфічні антитіла активізують систему комплементу і альвеолярні макрофаги. Останні виділяють ІЛ-2, хемотаксичні фактори, активні кисневі радикали, протеолітичні ферменти, сприяють росту фіброblastів, продукції колагену. Внаслідок цих імунопатологічних процесів розвивається альвеоло- бронхіоліт, йде утворення гранулем, фіброзування інтерстиції легень. Типова гостра симптоматика захворювання, виникнення через 2-12 годин після експозиції АГ задишки, наявність специфічних циркулюючих антитіл до АГ - етіологічних факторів захворювання, зниження рівня сироваткового комплементу, наявність гострого запалення у легенях - все це підтверджує провідну роль імунних комплексів у патогенезі захворювання.

При тривалому перебігу ЕАА, недостатній активності антигенспецифічних супресорних механізмів, постійному ушкодженні пневмоцитів 1 типу, у легенях формується хронічний гранулематозний процес, розвивається фіброз легень.

В клінічній картині ЕАА виділяють гостру, підгостру і хронічну стадії захворювання. У типових гострих випадках через 4-12 годин після контакту з АГ виникає підвищення температури тіла, кашель, ядуха, нудота, міалгії та артралгії. Можливий розвиток по пневмонієподібному варіанту: на перший план виступає виражена задишка, сухий кашель, у легенях прослуховується крепітація, хрипи. Рентгенологічно можна виявити ретикулярні чи нодулярні тіні, зникнення легеневого малюнку – картина типу “матового скла”. При цьому немає збільшення лімфовузлів кореня легень. При аналізі крові виявляється нейтрофільний лейкоцитоз. При спірографічному дослідженні може виявлятися як рестриктивний, так і обструктивний тип дихальної недостатності (бронхіолоальвеоліт).

Госпіталізація хворого (за рахунок відокремлення від причинного АГ) швидко призводить до покращення стану. Після повернення хворого на роботу вся симптоматика може повернутися, але гострота її зменшується - підгострий перебіг. Притаманним є “симптом понеділка”, коли хворому після вихідних, коли він не працював і počував себе добре, на роботі стає погано.

При підгострій формі ЕАА загальні симптоми захворювання виражені менше. Хворі скаржаться на втомлюваність, схуднення, задишку і кашель. Об’єктивно – виявляються ознаки бронхіту. Порушення функції зовнішнього дихання йде переважно за рестриктивним типом. Рентгенологічно – більш виражені зміни у вигляді дифузних дрібновогнищевих тіней, інтерстиціального фіброзу. Кожне нове загострення хвороби

закічується більш повільним одужанням хворого і неповним відновленням функції легень.

При невстановленому діагнозі і багаторічному контакті з АГ формується хронічна форма ЕАА, основним проявом якої є прогресуюча дихальна недостатність, явища інтоксикації, формування легеневого серця. Хворі скаржаться на задишку навіть при невеликих фізичних навантаженнях, постійний сухий кашель, зниження працездатності, схуднення, міалгії, періодичне підвищення температури тіла. При аускультатії у легенях вислуховуються дрібно- і середньопузирчасті вологі хрипи, послаблене дихання. Функціонально – реєструється зменшення усіх легневих об’ємів, рестриктивний, рідше – змішаний характер порушення вентиляції. На рентгенограмі виявляються ознаки фіброзу легень: дифузні сітчасті, нодулярні та лінійні тіні, картина “сотової легені”. У подальшому розвивається легеневе серце з несприятливим прогнозом.

У постановці діагнозу провідне значення має збирання анамнезу (особливо професійного), виявлення специфічних антитіл (реакція преципітації за Оухтерлоні, імуноферментні дослідження, нефелометрія). Більш чутливими методами є імуноелектрофорез, імунофлюоресценція. Слід мати на увазі, що у хворих на ЕАА специфічні антитіла можуть зникати і, навпаки, у 50% осіб, без клінічних проявів ЕАА, які контактують з відповідним АГ, такі антитіла можуть виявлятися.

Диференціювати ЕАА слід з гострими пневмоніями, бронхіолітом, хворобою легіонерів - варіант “лихоманки Потомак” (гостра форма), з ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом, токсичними альвеолітами, легневими проявами системних захворювань сполучної тканини, дисемінованим туберкульозом, аспергільозом, пневмоконіозами. На практиці, насамперед, слід провести діагностику ЕАА з найбільш поширеними бронхообструктивними захворюваннями – БА і ХОБ.

Таблиця 39

ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЕАА І НАЙБІЛЬШ ПОДІБНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ознаки	Бронхіальна астма (БА)	ЕАА	Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ)
Типові попередні захворювання	Алергічний риніт	Немає	Гострі бронхіти
Спадковість	Алергії	Немає	ХОБ
Конституція	Атопія	Немає	Дефіцит альфа-1 антитрипсину
Сезонність загострень	При пилковій БА	Можлива	У весінньо-осінню пору
Тригерні фактори			
Паління	Ні	Ні	Так
Полютанти	Ні	Ні	Так
Інфекція	Так	Рідко	Часто
Етіологічні фактори	Пил, пилок,	Органіка, гриби,	Не встановлено

	епідерміс	інфекція	
Напади	Завжди чітко окреслені	Є тільки на початку	Нападоподібний кашель
Задишка переважно	Експіраторна	Інспіраторна	Експіраторна
Дистанційні хрипи	При приступі	Рідко	Є
Аускультация приступу	Свистячі хрипи	Крепітація, вологі хрипи	Сухі та свистячі хрипи
Рентгенологічні дані	Переважно з 3-4 року порушення малюнку, емфізема	За 2-3 роки – нодулярні, дисеміновані, інфільтративні тіні, фіброз	Через 3 роки зламаний малюнок, тіні стінок бронхів
Спірографія	Обструктивні явища, що відновлюються	Переважно – рестриктивні явища	Обструктивні явища, що мало відновлюються
Позитивні проби з алергенами	Як правило	На початку інвітрові	Від’ємні
У крові та харкотинні	Еозинофілія	Без особливостей	Нейтрофільні лейкоцити

Таким чином, комплексне клініко-анамнестичне, алергологічне, функціональне, рентгенологічне, імунологічне обстеження в комплексі може дозволити верифікувати діагноз ЕАА.

У лікуванні ЕАА чільне місце відводиться ізоляції хворого від дії професійного АГ, для чого, природньо, потрібна своєчасна етіологічна діагностика ЕАА. При гострому перебігу захворювання призначаються системні ГКС у дозі 1мг/кг ваги (із розрахунку на преднізолон) - на 3-4 тижні.

При підгострій чи хронічній формі ЕАА можливе призначення купренілу (по 150-200 мг на добу на 4-6 місяців), цитостатиків, сандімуну неоралу, а також симптоматичного лікування (киснева терапія, серцеві засоби, вітаміни тощо).

Профілактика ЕАА будується на передбаченні загрози ЕАА на певних виробництвах, алергологічному обстеженні працюючих, особливо зі схильністю до алергії, санації відповідних виробництв.

Типові помилки. Необізнаність з проблемою і патогенезом ЕАА, проведення шкірного тестування замість лабораторного (3 тип алергічних реакцій), невірно проведена диференційна діагностика і помилкова трактовка БА як ЕАА і навпаки.

Препарати, що найбільш часто застосовуються (див.розділ АБА).

Резюме. ЕАА – АЗ, що рідко зустрічається, в основі якого лежать, головним чином, алергічні реакції 3 типу на водонерозчинні АГ (частіше – з органічних речовин, що потрапляють у повітря на певних виробництвах), які ушкоджують альвеолярну мембрану і проявляються пневмоніє- чи астма подібною клінікою. Розрізняють гостру, підгостру і хронічну форми. При гострій формі для вилікування хворого досить перервати контакт з АГ. Якщо цього не відбулося, розвивається легеневий фіброз з дихальною недостатністю, легневим серцем і несприятливим прогнозом. При

постановці діагнозу слід уважно проаналізувати анамнестичні дані, елімінаційний тест, виявлення антитіл (тести преципітації, імунофлюоресценції) до органічних АГ, дослідження функції зовнішнього дихання, диференційна діагностика насамперед з БА і ХОБ.

Розділ 9. АЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬСЯ ПЕРЕВАЖНО З БОКУ ШКІРИ

У цьому розділі ми розглянемо АЗ, які клінічно проявляються змінами з боку шкіри: атопічний дерматит, професійна екзема і контактний дерматит.

Атопічний дерматит.

Атопічний дерматит (АТД) - це хронічне алергічне захворювання шкіри, яке формується у дитячому віці, характеризується стадійним рецидивуючим перебігом, що частіше виникає у осіб з атопією і, вірогідно, має IgE-залежний механізм. При АТД страждають різні органи та системи, тобто його слід розглядати ширше, ніж тільки захворювання шкіри.

АТД зустрічається у осіб будь-якої статі і в різних вікових групах. Захворюваність, по даним різних авторів, коливається від 2% до 6% серед дорослих і від 10% до 20% - серед дітей. У дітей це захворювання є провідним в структурі АЗ (50-60%). Частіше хворіють особи жіночої статі (65%), захворюваність АТД в містах є частішою, ніж в сільській місцевості. Спостерігається зростання захворюваності у всьому світі, що пов'язане з забрудненням довкілля, алергізуючою дією деяких продуктів харчування, харчових домішок, скороченням терміну грудного годування, вакцинацією та іншими причинами.

АТД виникає частіше всього у перші роки життя і у більшості хворих зникає в молодому віці. Маніфестація симптомів АТД у дітей відмічається: у віці до 6 місяців – в 60% випадків, до 1 року – в 75%, до 7 років – в 80-90% . В майбутньому АТД може виникнути в більш зрілому віці, інколи поєднується із БА чи БА у осіб, що перехворіли на АТД виникає ізольовано. У дітей із БА АТД має місце в 34% випадків, з АР – в 33%.

При АТД дуже часто реєструється супутня патологія з боку різних органів і систем, найчастіше з боку органів травлення, нервової системи, органів дихання тощо.

Першопричина АТД досі залишається не зовсім виявленою. Поряд з частим підвищенням рівнем загального IgE, виявлення активованих клітин CD4 с фенотипом Th2 при біопсії шкіри, позитивних проб з інгаляційними чи харчовими алергенами, довести, що АТД – алергічне захворювання дуже складно.

Більшість фахівців вважає, що АТД виникає при поєднанні дії факторів ризику: обтяженій спадковості, харчовій алергії, екзогенних та ендогенних подразників, які при певних умовах “запускають” патологічний процес і впливають на його перебіг.

У дітей система травлення є незрілою, печінка нерідко “пропускає” великі білкові "блоки", що мають гістаміноліберуючу та імуногенну дію. Це пояснює більшість проявів ексудативного діатезу, що має місце у 80-90% дітей, а не як початок АТД, частота якого серед дітей не перевищує 10%. Крім цього, у значній частини дітей навіть справжня алергія до харчових і інших алергенів може з часом зникати.

За Ю.К.Скрипкіним та ін. (2000) у перебігу АТД виділяють 3 вікових періоди. **Перший віковий період (0-2 роки):** ознаки АТД в 63–82% виникають на першому році

життя, зазвичай у 3 - 4 місячному віці. Вогнища яскравої еритеми і мокнуття з'являються на щоках, в подальшому процес поширюється на лоб, завушні області, комірцеву зону, волосяну частину голови, тулуб. Характерною є рання локалізація висипу на зовнішній поверхні гомілок. В ранньому дитячому віці в клінічній картині переважають процеси ексудації: яскраво вираженою є гіперемія, набряк, мокнуття, настоювання серозних кірок, з'являється так званий молочний струп (молочні кірки). Еритематозні вогнища мають блискучу поверхню, гарячі на дотик. Поступово процеси ексудації стають менш вираженими і на другому році життя переважають ділянки інфільтрації, лущінням.

В другий віковий період (2 - 10 років) захворювання має характер хронічного запалення, переважно, еритематозно-сквамозного, інколи з ліхеніфікацією. Висипи в основному локалізуються у ліктьових і підколінних складках, на задній поверхні шиї, на сгинальних поверхнях гомілокостопних та променевоzap'ясткових суглобів, в заушній області. Шкіра суха, тьмяна на вигляд, інфільтрована, з висівкоподібним лущенням, ескоріаціями. В цьому періоді спостерігається зменшення гіперчутливості до харчових АГ, є схильність до хвилеподібного перебігу АТД.

Для **третього вікового періоду** (діти старшого віку та дорослі) характерною є переважання ескоріацій, лихеноїдних папул, вогнищ інфільтрації шкіри, інколи пруригінозних змін. Характерним є ураження шкіри обличчя, шиї, верхньої частини тулуба.

Таким чином, в залежності від віку переважають такі шкірні прояви: до 2 років – ексудативні, 2-15 років – еритематозно-сквамозні, у дорослих – лихеноїдні і пруригінозні.

В останні роки відмічається:

- зростання частоти розповсюджених форм АТД (86%);
- приєднання вторинного інфікування шкіри, як у хворих на дитячу екзему (55,3%), так і на АТД (27,0%);
- збільшення числа хворих з торпедним перебігом захворювання 36,4%;
- формування інвалідизуючих форм (17,7%);
- висока частота загострень шкірного процесу від 6 до 12 разів на рік (29,0-45,9%).

В дерматології іноді використовується оцінка тяжкості АТД у балах.

При АТД часто реєструється супутня патологія:

- органів ШКТ – практично у 100%, неврологічні порушення - у 80%; хронічні вогнища інфекції - у 79,4%; АЗ органів дихання - у 73,7%; дисметаболичні нефропатії - у 50% хворих.
- паразитарні інфекції реєструються у 69,1% випадків;
- дерматореспіраторний синдром виявляється більш, ніж у половини дітей з АТД у віці від 4 до 15 років. В тому числі: БА – у 20%, АР – у 24%.

Прогноз. У більшості хворих прояви АТД стихають до 30 років життя, а до 50 – зникають зовсім. Наявність atopії прогнозує більш важкий перебіг АТД: навіть через 20–30 років у 30–70% осіб можуть зберігатися прояви захворювання.

На думку багатьох авторів, у дітей одним з варіантів АТД може бути дитяча екзема. Захворювання розвивається у ранньому дитячому віці. Найбільш часта локалізація – обличчя, волосяна частина голови, сідниці, живіт. На шкірі утворюються еритематозні плями, інфільтровані ділянки з ексудативними папулами, пустулами, везикулами, інколи геморагічними кірками з мокнуттям, лущенням. Інколи має місце сполучення проявів екземи з бронхоспазмом, полінозом. Інші варіанти екземи в дитячому віці - себорейна, мікробна, дисгідротична не слід відносити до АЗ.

Діагностика АТД. Головними діагностичними критеріями АТД за Hanifin, Raika (1980) із нашими доповненнями є :

Основні критерії:

1. Пруриго чи свербіння шкіри навіть при наявності незначного висипу.
2. Типова локалізація та характер шкірних проявів:
 - а) в ранньому дитячому віці - обличчя, шия, волосяна частина голови;
 - б) в дитячому віці – згинальні поверхні кінцівок, на кистях, стопах;
 - в) у підлітків і дорослих - на розгинальних поверхнях.
3. Алергічна спадковість, поява в ранньому віці.
4. Рецидивуючий і хронічний перебіг.

Додаткові критерії:

- а) сухість шкіри, іхтіоз, фолікулярний кератоз, неспецифічний дерматит кистей та стоп, екзема сосків, хейліт;
- б) позитивні шкірні проби з неінфекційними АГ чи підвищений рівень специфічного IgE до відповідних АГ;
- в) підвищений рівень загального IgE;
- г) рецидивуючий кон'юнктивіт;
- д) темні кола навколо очей, білий дермографізм, блідість чи еритема обличчя, складки на передній поверхні ший;
- е) залежність клінічного перебігу від емоцій, факторів довкілля;
- і) складчатість долоней і підшв;
- к) білісуваті плями на шкірі обличчя, верхньої частини тулубу;
- л) часті інфекційні ураження шкіри.

Для постановки діагнозу АТД необхідна наявність не менш ніж 3 основних “великих” та 3 “малих” чи додаткових критеріїв.

Алгоритм діагностики АТД повинен включати:

Збирання анамнезу - огляд хворого – шкірні і лабораторні тести з неінфекційними АГ та АГ грибів - дослідження функції ШКТ, печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози – дослідження крові (рівень еозинофілів, жовчні пігменти, загальний IgE) - дослідження калу на яйця глистів, дисбактеріоз.

Диференціювати АТД необхідно з псоріазом, коростою, дерматитом Дюринга, себорейним дерматитом, контактним дерматитом, дитячу екзему додатково – з стрептостафілодермією, токсикодермією, мікотичним ураженням шкіри, почесухою.

Лікування. Схема лікування АТД включає:

- а) елімінаційні заходи (дієта, обмеження контакту з пилом, пилком, грибами, тваринами, хімічними агентами тощо);
- б) виявлення та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту;
- в) своєчасне лікування вогнищ хронічної інфекції;
- г) корекція психологічних порушень в сім'ї, освітні заходи;
- д) базисна та симптоматична терапія в період загострення (антигістамінні препарати, еубіотики, транквілізатори, інгібітори протеаз);
- е) зовнішня терапія (зволожуючі мазі, креми, мазі із глюкокортикостероїдами);
- і) фізіотерапія;
- к) санаторно-курортне лікування;

Професійна екзема (ПЕ) та алергічний контактний дерматит (АКД).

ПЕ - розвивається при дії виробничих АГ у осіб, що є схильними до формування АЗ. В основі патогенезу ПЕ лежать алергічні реакції, переважно 3 типу (імунокомплексні).

Професійними АГ можуть бути амінні затверджувачі, синтетичні клеї, парафенілендіамін, дінітрохлорбензол, епоксидні смоли, фенолформальдегід, пеніцилін і напівсинтетичні антибіотики, солі важких металів, скипідар і його похідні, сполучення ртуті, сплави дорогоцінних і напівдорогоцінних металів тощо.

Клінічна картина ПЕ проявляється еритемою із інфільтративними змінами тканини, набряком, папуло-пустульозними висипами, серозно-ексудативними кірками, мокнуттям, ерозіями. Процес супроводжується вираженим зудом. ПЕ часто ускладнюється піогенною інфекцією, що погіршує перебіг захворювання, сприяє утворенню кірок гнійного, геморагічного характеру, поширенню пустул, везикул.

При усуненні професійного АГ ПЕ на протязі 3-4 тижнів можуть затихати. Інколи вона супроводжується бронхоспазмом, АР, кон'юнктивітом.

Алергічний контактний дерматит (АКД) – захворювання шкіри, в основі якого лежать імунологічні реакції, опосередковані Th1 – лімфоцитами. Зазвичай виникає при тривалому чи неодноразовому контакті шкіри з низькомолекулярними речовинами (гаптенами), які при кон'югації з білками шкіри утворюють повноцінний АГ. Цим, а також тим, що в основі процесу лежать алергічні реакції 4 типу (уповільнена гіперчутливість) АКД відрізняється від ПЕ.

Частіше виникає у осіб середнього або похилого віку. Атопія чи наявність інших АЗ значення не мають.

У сенсibilізованих осіб після повторного контакту з АГ для виникнення на шкірі відповідних змін повинно пройти не менш 12-48 годин. Це слід враховувати при постановці шкірних проб. Стан сенсibilізації може зберігатися декілька років. Слід мати на увазі, що особливо агресивні хімічні речовини можуть і при першому контакті зі шкірою викликати явища АКД. В цьому разі ця речовина спочатку утворює з білками шкіри кон'югат, до якого через 5-10 днів формується клітинна гіперчутливість і до 10-12 дня вже можуть виникнути клінічні прояви АКД. У додатку 1 наведено

перелік ділянок тіла і речовин, які можуть викликати ПЕ і АКД при тривалому чи рецидивуючому контакті.

Ураження шкіри при АКД носить чітко обмежений характер, в гострій фазі є везикули, елементи у вигляді струпів, що лущаться, ознаки ліхенізації.

Диференційний діагноз АКД слід проводити з себорейним дерматитом (СД), АТД, дерматитом, що пов'язаний з подразненням (ПД), фотоконтактним дерматитом (ФКД) – таблиця 40.

Таблиця 40

ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АКД

Основні відмінності	АКД	СД	АТД	ПД	ФКД
Типова локалізація	немає	голова	згиначі-розгиначі	немає	немає
Строк появи після контакту з АГ	12-48 годин	немає	2-6 годин	негайно	2-4 години
Потреба в опроміненні	немає	немає	немає	немає	обов'язково
Причинні фактори	гаптенні	грибкові	АГ	подразнюючі речовини	хімічні речовини + опромінення

Діагноз АКД ставиться на підставі ретельного збирання анамнезу (з'ясувати можливий контакт з професійними АГ, металами (в тому числі і в порожнині рота), барвниками, косметикою, лікарськими препаратами – ушні, очні краплі, електропроцедури тощо).

Для діагностики ПЕ та АКД може використовуватися аплікаційний тест на неушкоджених ділянках шкіри з відповідними хімічними АГ, лабораторні тести (реакції інгібіції міграції лейкоцитів, бластної трансформації з відповідними хімічними АГ), проведення елімінаційних заходів.

Лікування ПЕ і АКД необхідно проводити за наступною схемою:

1. Елімінація відповідних АГ.
2. Профілактика на виробництві (відбір працівників, санація виробництва, захисний одяг, захисні креми).

3. Місцеве лікування (при АКД – це застосування гелів, мазей із ГКС тощо – додатки 2 і 3).

4. Комплекс заходів загальної дії.

Найбільш типові помилки. Невірна клінічна і патогенетична трактовка симптомокомплексу АТД, ПЕ і АКД, переоцінка можливостей встановити етіологію цих захворювань шляхом шкірного тестування і лікування антигістамінними препаратами. Зловживання ГКС у вигляді мазей без врахування їх сили.

Резюме. АТД, ПЕ і АКД – алергічні шкірні захворювання, в основі яких лежать, відповідно, алергічні реакції 1, 3 і 4 типу. Діагностика АТД, ПЕ і АКД базується на ретельному збиранні анамнезу, ідентифікації типової картини шкірних уражень (для АТД мають значення вікові зміни шкірних проявів, основні і додаткові критерії), прік-тестів (при АТД), лабораторних (при ПЕ) і аплікаційних шкірних пробах. При лікуванні використовується комплекс системних і топічних препаратів, серед яких провідними є глюкокортикостероїди.

**ПЕРЕЛІК РЕЧОВИН, ЩО МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ ПЕ І АКД
НА ПЕВНИХ ДІЛЯНКАХ ТІЛА
(за Р.М.Хайтовим, 2002 із змінами і доповненнями)**

Ділянка тіла	Речовини, що можуть викликати АКД
Кисті	Професійні агенти, побутові засоби, рослини
Обличчя і голова	Косметика, креми, барвники, прикраси, лікувальні мазі і краплі
Підпахвинна ділянка	Дезодоранти, депілятори, топічні препарати
Тулуб	Шкіра, гума, пластик, синтетична білизна, верхній одяг, пральні засоби, топічні препарати.
Геніталії, анальна ділянка	Антисептики, дезодоранти, топічні препарати, синтетична білизна, анестетики, вагінальні і ректальні свічки, протизаплідні засоби
Стопи	Шкіра, лак, крем для взуття, барвники, дезодоранти, синтетичні тканини, антиперспіранти

Додаток 2
Таблиця 42
**ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ДИТЯЧІЙ
АЛЕРГОДЕРМАТОЛОГІЇ**

Назва	Форма	Характеристика дії	Клінічні показання
Дерматол (Dermatolum)	крем, мазь	Протизапальна, бактерицидна	При вторинному інфікуванні, кірках на волосяній частині голови
Іхтіол (Ichthyolum)	мазь, 10% водний розчин	Протизапальна, бактерицидна, знеболююча	При вторинному інфікуванні
Окис цинку (Zinci oxydum)	паста, мазь, болтушка, цинкове масло	В'язуча, підсушуваюча, дезінфікуюча	В гостру стадію після мокнуття, при опрілості, пітницях
“Левоміколь” (Laevomecol)	Мазь	Протизапальна, бактерицидна, розсмоктуюча, репаративна	При вторинному інфікуванні
Солкосерил (Solcoseril)	гель, желе	Розсмоктуюча, трофічна, епітелізуюча	В період ремісії
Актовегін (Actovegin)	Желе	Епітелізуюча, покращує кровообіг	В період ремісії, при бляшаній екземі
Гепарін (Heparinum)	Мазь	Епітелізуюча, покращує кровообіг	В період ремісії АТД

Таблиця 43
Класифікація стероїдних препаратів для місцевого застосування
(Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенніт, 1991)

Ступінь дії препарату	Препарати
Препарати, що дуже сильно діють	Беклометазон (пропадерм форте), гальцимонід (гальцидерм), дифлукортолон (нерисон форте), клобетазол (дермовейт)
Сильнодіючі	Беклометазон (пропадерм), бетаметазон (бетноват), гідрокортизону бутират (локоїд), десонід (придесилон), дифлукортолон (нерисон, теметекс), тріамсинолон (адкортил, ледекорт), флуклоролон (топілар), флуоцінолон (синалар), флуоцінонід (метозин), флупредніліден (декодерм)
Препарати, що мають середню силу дії	Гідрокортизон з сечовиною (альфадерм, калмурид), дексиметазон (стидекс), клобетазол (еумоват), флукортолон (ультрадил), флуоцінолон (синандон), флурандренолон (гелан)
Слабодіючі	Гідрокортизон (кобадекс, кортрил, гідрокортон), метилпреднізолон (медрон)

При лікуванні АД дуже широко використовується препарати Фармацевтичної Фірми “Дарниця”.

Урсохол (урсодезоксихолева кислота) – ефективне поєднання сучасної патогенетичної терапії та багаторічних традицій. Ефекти Урсохолу – літолітичний, холеретичний, цитопротективний, антиапоптотичний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний.

Урсохол – усуває причину та наслідки ураження печінки. Розриває “замкнуте коло” патологічного процесу, який призводить до загибелі гепатоцита. Простота прийому – 1 раз на добу забезпечує високу комплаєнтність у пацієнтів і відповідно дотримання необхідних схем терапії і досягнення результату терапії. Високоякісна субстанція італійського виробництва (Prodotti Chimici E Alimentari) розфасована у тверді желатинові капсули (Capsugel – Бельгія), забезпечує максимальну біодоступність і терапевтичну ефективність.

Застосування топічних кортикостероїдів у вигляді монопрепаратів, хоча й має виражений протизапальний ефект, проте може ініціювати розвиток вторинної бактеріальної та грибкової інфекції. Вірогідність приєднання вторинної інфекції виникає внаслідок розм’якшування епідермісу, проникненню сапрофітної мікрофлори

в дерму, а також тривале застосування топічних кортикостероїдів, які мають місцеву імуносупресивну дію. З метою профілактики вторинного інфікування не виправданно застосування препаратів, які мають в складі антибіотики та антимікотики, так як їх призначення виправданно лише при наявності вторинної інфекції та чутливості мікрофлори до них. Навпаки, використання їх може призвести до додаткової сенсibiliзації.

Найбільш доцільне використання препаратів, комбінованих з катіонними антисептиками, тому що вони не викликають резистентності, не допускають вторинного інфікування та алергізації, мають бактерицидну та антимікотичну дію. “Тріамістин-Дарниця” – комбінований кортикостероїдний препарат, який містить тріамцинолону ацетонід та мірамістин. Він має такі клінічні ефекти, як протизапальний, антиексудативний, протисвербіжний, протиалергічний, бактерицидний та антимікотичний.

“Бетаметазон-Дарниця” – це єдиний представник бетаметазонів, комбінованих з антисептиком. Це дає такі переваги, як можливість застосування препарату при дерматозах, резистентних до менш слабких кортикостероїдів без ризику розвитку вторинного інфікування.

Усі комбіновані топічні кортикостероїдні препарати Фармацевтичної Фірми “Дарниця” мають полімерну гідрофільну основу, яка потенціює дію препарату завдяки антиексудативної, протизапальної дії, а також контролює глибину проникнення діючої речовини в дерму, що робить їх максимально безпечними.

Найбільш поширені мазі, якими користуються в алергологічній практиці.

Кортонітол-Дарниця - це взаємопотенціальна протизапальна комбінація. Нефторований топічний кортикостероїд низької активності, комбінований з катіонним антисептиком нітазолом, що потенціює його протизапальний ефект.

Преднікарб-Дарниця – перевага в унікальності. Єдиний комбінований топічний кортикостероїд низької активності, у складі якого є кератолітик – сечовина (10%), що дозволяє мати такі переваги, як усунення симптомів сухої шкіри (кератопластичний ефект).

Фокорт-Дарниця – ефективна комбінація – поширені можливості. Комбінація фторованого топічного кортикостероїду середньої сили з антисептиком широкого спектру дії. Гідрофільна основа робить його безпечним при використанні на ділянках з тонкою шкірою та дає м’який гідратуючий ефект.

Флуцар-Дарниця – комбінація сили та безпеки. Два рази фторований топічний глюкокортикоїд середньої сили, який має перевагу в 4 рази за існуючі аналоги, який має в складі катіонний антисептик Трилон Б (ДДС).

Тримістин-Дарниця – три дії – одна ціль. Універсальна комбінація топічного кортикостероїду середньої сили та катіонного антисептика на гелевій основі, який має три дії: протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову.

Бетаметазон-Дарниця – подвійний ефект – гарний результат. Єдиний комбінований крем, який містить сильний глюкокортикоїд та антисептик широкого спектру дії.

Міконазол-Дарниця – сучасне лікування грибкової інфекції. Завдяки сучасній гідрофільній основі має гіперосмолярну активність, помірно поглинає ексудат, усуває мокнуття та сприяє одужанню. Це дає можливість застосовувати його на вологих ерозованих поверхнях, великих складках.

Кетозорал-Дарниця – досконала зброя проти грибків. Єдиний протигрибковий препарат, комбінований з кератолітиком, що дає такі переваги, як посилення антимікотичної дії, кератолітичний та кератопластичний ефекти.

Додаток 4

Шкірні тести, що застосовуються для виявлення гіперчутливості уповільненого типу

Нашкірні проби (нашкірні, епікутанні, patch-тести) проводяться на неподшкодженій шкірі. Крапельну пробу використовують для розчинів антибіотиків та деяких хімічних сполук. При цьому на долонну поверхню передпліччя після дезинфекції спиртом чи ефіром наносять по одній краплі розчинів алергенів та тест-контрольної рідини для виключення хибно-позитивного результату реакції, місце реакції покривають поліетиленом для запобігання випарювання розчинів. Вимірювання результатів проводять через 20 хв для розчинів антибіотиків та 24 години – для хімічних речовин. Позитивна місцева реакція характеризується гіперемією, набряком навкруги місця контакту з АГ, при інтенсивній реакції можлива поява пухирця. Такий вид тестування є найбільш фізіологічним та специфічним, але найменш чутливим. Тому його використовують у якості першого етапу дослідження на чутливість до антибіотиків, хімічних речовин, токсичний вплив яких на шкіру є невідомим.

Для постановки аплікаційної (компресійної, пластирної) проби шкіру обробляють 70% спиртом. На її поверхню накладають квадратний кусок марлі розміром 1 см², який змочено досліджуваним розчином, зверху його закривають куском целофану трохи більшого розміру та лейкопластирем так, щоб марля не виходила за межі лейкопластиря. Одночасно таким же чином проводять пробу з тест-контрольною рідиною. Фіксує лейкопластир знімають зі шкіри через добу. Вимірювання результатів проводять через 20 хв після нанесення речовини на шкіру (для виключення негайних реакцій на АГ) і через 24-48 годин (вимірювання починають проводити через годину після зняття пластиря для зникнення подразнення шкіри, що може виникати)

У відповідності до рекомендацій Міжнародної дослідницької групи оцінка аплікаційного тесту проводиться таким чином:

1+ - стійка еритема та інфільтрація;

2+ - поява везикул;

3+ - виражена реакція, що супроводжується появою пухирів.

Якщо аналогічні явища мають місце і контрольній пробі - реакція не реєструється.

Пластирні проби можуть проводитися з алергенами, які виготовлюються ex tempore в алергологічних кабінетах для діагностики контактної дерматиту, або інших алергічних реакцій, які мають перебіг по 4 типу за Джеллом і Кумбсом.

РОЗДІЛ 10. КРОПИВ'ЯНКА

Кропив'янка або уртикарія – поліетиологічне, системне захворювання, яке характеризується раптовими дифузними висипами на шкірі і слизових сверблячих пухирів, що представляють собою набряк обмеженої ділянки шкіри (піпкового шару), та\або підшкірним набряком різної локалізації та розміру. Якщо набряк розповсюджується на більш глибокий шар шкіри, зокрема, дерму або підшкірну клітчатку, даний варіант називається обмежений ангіоневротичний набряк або гігантська кропив'янка, яка була описана в 1882 році Генріхом Квінке (H. Qvinke).

Вперше захворювання було описано в 1772 році Геберденом. Ця патологія є широко розповсюдженою, і серед усіх алергічних захворювань займає 2 місце (після бронхіальної астми). Найчастіше на кропив'янку хворіють особи у віці від 21 року до 60 років, переважно жінки. Вважається, що біля 15-20 % населення земної кулі мали хоча би один епізод кропив'янки на протязі життя. Серед них у 50 % кропив'янка персистує на протязі до одного року, а у 25 % - протягом більше, ніж 20 років. В цілому, кропив'янка вражає всі вікові групи, але гостра форма частіше зустрічається серед дітей та осіб молодого віку; хронічна форма – серед дорослих (в першу чергу у жінок середнього віку). Таким чином, ця патологія достатньо часто зустрічається в практиці лікарів практично всіх спеціальностей.

Інколи кропив'янка супроводжується набряком Квінке, який вражає більш глибокі шари шкіри. Слід зазначити, що приблизно у 50 % кропив'янка супроводжується набряком Квінке; у 40 % хворих спостерігається тільки кропив'янка, а у 10 % - тільки набряк Квінке.

Окреме місце займає ангіоневротичний набряк, який патогенетично пов'язаний з дефектом С-1 інгібітору системи комплементу. Необхідність виділити ангіоневротичний набряк як окрему нозологічну форму пов'язана з тим, що він має свій патогенез і, як наслідок, інші методи діагностики та лікування.

Клінічні прояви кропив'янки різноманітні, але основною діагностичною ознакою є шкіряна сверблячка й наявність уртикарних висипок. Однак, слід відмітити, що дані симптоми можуть спостерігатися і при інших дерматологічних захворюваннях (але вони не бувають постійними). Тому, ми постараємось дати стисло клінічну характеристику основних форм кропив'янки, їх диференціальну діагностику й тактику лікування.

Основним елементом висипки при кропив'янці є пухир.

Пухир (urtica) - первинний безпорожневий елемент висипки, злегка підвищений над рівнем шкіри, щільної консистенції, із чіткими краями, овальної кільцевидної, лінійної або неправильної форми, блідо-рожевого або порцеляново-білого кольору, який супроводжується сверблячкою і характеризується короткочасністю існування.

При кропив'янці пухир володіє такими властивостями:

- швидке, раптове виникнення;

- короткочасність існування (до 24 годин);
- швидке, безслідне зникнення (ефемерність);
- виражена тенденція до периферичного росту й злиття.

При інших формах дерматозів пухирі є проміжними елементами висипки і не мають вище перерахованих властивостей.

Морфологічною основою пухиря є обмежений набряк піпкового шару дерми або поверхневих шарів підслизової оболонки, який виникає за рахунок розширення артеріол, підвищення проникливості капілярів і венул та виходу через судинну стінку безбілкового серозного ексудату. В наслідок цього на поверхні шкіри раптово з'являються обмежені, різної форми та розмірів, подушкоподібні ущільнені утворення які підвищені над рівнем шкіри.

Уртикарні елементи на початку мають рожево-червоний колір в зв'язку з розширенням судин піпкового шару дерми, але незабаром, після появи бліднішають, внаслідок стиснення ексудатом кровоносних судин в зоні утворення пухиря. Таким чином, в типовому випадку, пухир має бліде порцеляново-біле забарвлення, що оточене по периферії рожево-червоним обідком. При адренергічній кропив'янці пухирі оточені білим ореолом спазмованої шкіри. За звичай, пухирі мають виражену тенденцію до периферичного росту та злиттю між собою з утворенням кільцеподібних, гірляндоподібних, звивистих форм, що нагадують географічну карту.

Гістологічне дослідження при гострій кропив'янці виявляє: різке розширення кровоносних та лімфатичних капілярів; гострий обмежений набряк переважно піпкового шару дерми; розпушення колагенових волокон; незначну периваскулярну інфільтрацію лімфоцитами; в епідермісі спостерігається спонгіоз (патологічний процес, що супроводжується утворенням порожнин та збільшенням простору між клітинами шипуватого шару).

При хронічній кропив'янці спостерігається клітинне запалення з переважністю активованих Т – лімфоцитів, моноцитів, опасистих клітин, або інфільтрація нейтрофілами з некрозом судин, відкладанням імуноглобулінів та компонентів комплементу. При зникненні пухиря змін на шкірі не залишається.

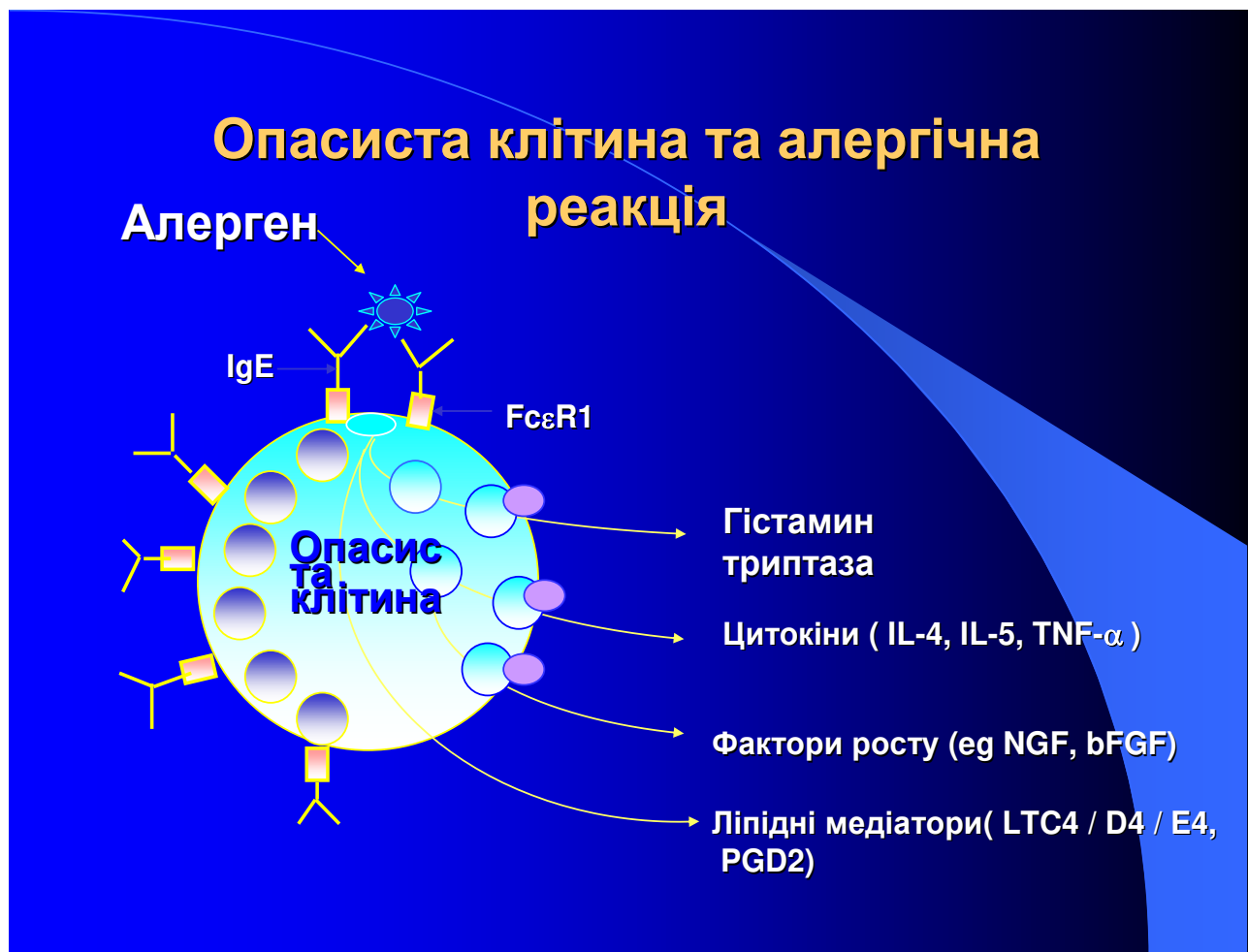
Основними механізмами формування пухиря є реакція дегрануляції опасистих клітин (мастоцитів, базофілів), обумовлена як активацією імунної системи так і не імунними взаємодіями, або виділенням медіаторів парасимпатичної нервової системи (ацетилхолін). Саме, вазоактивна дія цих медіаторів призводить до розвитку набряку і клінічним проявам кропив'янки.

Дегрануляція опасистих клітин є найбільш частою причиною розвитку кропив'янки. Опасисті клітини вперше були описані Паулем Ерліхом в 1879 році. Вони є обов'язковим компонентом сполучної тканини. В гранулах опасистих клітин міститься велика кількість біологічно активних речовин, таких як гістамін, серотонін, лейкотрієни, хемотаксичні фактори еозинофілів, нейтрофілів, різні білкові компоненти,

серед яких є активні протеази, катепсін G. Звільнення вказаних агентів і відбувається при дегрануляції.

Процес дегрануляції опасистих клітин відбувається під впливом цілого ряду причин. Найчастіша - це фіксація на мембрані IgE і наступна реакція фіксованого IgE з антигеном або анти - Ig E антитілом (алергічна реакція I типу).

Процес дегрануляції запускається також і при фіксації на мембрані базофілу імунних комплексів або компонентів системи комплементу (так званих анафілотоксинів C3a і C5a).



Малюнок 10.1. Механізм розвитку алергічної реакції I типу при кропив'янці .

В ряді випадків реакція дегрануляції відбувається і без участі факторів імунної системи. Деякі лікарські препарати і харчові продукти можуть фіксуватися на мембрані опасистих клітин і викликати звільнення медіаторів алергії без розвитку реакції гіперчутливості (так звана гістаміноліберація). Також підвищена проникливість мембран опасистих клітин може бути обумовлена їх вродженими дефектами і тоді будь-який фізичний вплив може викликати звільнення біологічно активних речовин.

Утворення пухиря і виникнення шкіряної сверблячки може бути викликано і надмірним надходженням гістаміну або його попередника гістидіну з їжею або накопиченням ендogenousного гістаміну при захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту (дисбактеріози, хронічний гастроентероколіт та ін.). Подібною вазоактивною дією володіє і ацетилхолін, який виділяється при подразненні парасимпатичної нервової системи. Крім гістаміноподібної дії ацетилхолін здатен викликати реакцію дегрануляції опасистих клітин.

Враховуючи, вищесказане, механізми формування елементів висипки при кропив'янці можливо подати таким чином:

1. Дегрануляція опасистих клітин:

а) зумовлена активацією імунної системи (IgE, імунні комплекси, активація системи комплементу);

б) гістаміноліберація (прямий вплив деяких хімічних речовин або фізичних факторів на мембрану опасистих клітин без розвитку реакції гіперчутливості);

в) вроджені дефекти опасистих клітин (нестабільність мембран).

2. Підвищені надходження екзогенного гістаміну або його попередників (із харчовими продуктами).

3. Підвищена кількість ендogenousного гістаміну.

а) зниження гістамінопексичних властивостей крові (зниження швидкості зв'язування і руйнування гістаміну);

б) наявність дисбактеріозу (умовно-патогенна мікрофлора кишківника має підвищену декарбоксілізуючу активність і сприяє підвищенню утворення біологічно активних амінів: гістаміну, тираміну та ін.).

4. Вплив медіаторів периферійної нервової системи (ацетилхолін, норадреналін).

5. За рахунок впливу інших подразнюючих факторів.

Таким чином, існує досить велика різноманітність механізмів і причин розвитку пухиря та появи шкіряної сверблячки, що обумовлює виділення різних клінічних варіантів кропивниці та диференційованого підходу до її лікування.

Перш ніж розглядати характеристику клінічних варіантів кропив'янки, слід проаналізувати основні провокуючі фактори.

Причини, які викликають появу одноразових або рецидивуючих висипок можливо розділити на такі групи:

- лікарські речовини;
- харчові продукти і харчові добавки;
- інфекційні захворювання;
- інгаляційні алергени;

- супутні соматичні захворювання;
- фізичний вплив на шкіру;
- психологічні фактори;
- спадкові (сприятливі) фактори.

Лікарські препарати - викликають появу кропив'янки в 40-59 % випадків.

Медикаменти можуть провокувати клінічні прояви кропив'янки різними шляхами.

Перший шлях - це розвиток гіперчутливості (істинної алергічної реакції I-IV типу). Вважається, що принципово будь-який фармакологічний препарат або його основа, здатні викликати алергічну реакцію. Також алергічну реакцію може викликати переливання плазми, донорської крові, введення препаратів білкової природи, вакцин.

Другий шлях - безпосередня гістаміноліберация (дегрануляція опасистих клітин без участі компонентів імунної системи). Деякі лікарські засоби мають конформаційну схожість з молекулами імуноглобулінів, компонентів системи комплементу і подібно їм можуть фіксуватися на мембрані опасистих клітин, що викликає їх дегрануляцію.

Третій шлях - це порушення метаболізму арахідонової кислоти, зв'язаної з блокадою нестероїдними протизапальними препаратами циклооксигеназного шляху. При цьому виникає пригнічення ферменту циклооксигенази та перемикавання метаболізму на ліпоксигеназний шлях, що призводить до підвищеного утворення та звільнення лейкотриєнів, які мають вазопаралітичні властивості.

Нижче ми наводимо список медикаментів, які мають гістаміноліберуючу властивість:

1. Папаверин.
2. Сульфаніламід.
3. Нестероїдні протизапальні препарати, саліцилати.
4. Йодовміщуючі препарати.
5. Бромвміщуючі препарати.
6. Антибіотики пеніцилінового ряду.
7. Поліміксин.
8. Тетрацикліни.
9. Рентгенконтрастні препарати.
10. Антикоагулянти кумарінового ряду.
11. Міорелаксанти (тубукурарин, лістенон).
12. Опіати, кардіологічні анальгетики і протикашльові (морфін, кодеїн).
13. Вітаміни групи В.
14. Нейролептики (аміназин, галоперідол, солі літію).
15. Препарати вісмуту.
16. Новокаїнамід.
17. Ізоніазид.
18. Хінін.
19. Препарати, які вміщують солі жовчних кислот.

20. Кровозаміщуючі розчини, декстрини.

21. Антигістамінні препарати 1-го покоління (димедрол та ін.).

Слід пам'ятати, що ряд лікарських препаратів мають фотосенсібілізуючі властивості та спроможні викликати сонячну кропивницю або фотодерматоз. Ці лікарські препарати називаються фотосенсибілізаторами, однак, про них буде сказано в відповідному розділі.

Харчові продукти.

Продукти харчування можуть викликати розвиток кропив'янки, як за допомогою справжньої алергічної реакції, так і по псевдоалергічному шляху. Найчастіше на харчові продукти реагують особи з ознаками атопії. Ряд продуктів мають виражені гістаміноліберуючі властивості. Деякі харчові продукти вміщують саліцилати, які викликають звільнення лейкотриєнів: (полуниця, суниця, виноград, яблука, вишні, персики, абрикоси, сливи, картопля, томати, огірки, морква, банани, зелений горошок).

У осіб з супутньою патологією шлунково-кишкового тракту (особливо при наявності дисбактеріозу), при вживанні в їжу ряду харчових продуктів, можуть утворюватися гістаміноподібні речовини, що приводить до розвитку клініки кропив'янки без дегрануляції опасистих клітин. До таких продуктів відносяться: квашена капуста, молоде вино, пиво, пивні дріжджі, тісто (дріжджове), тверді сири, маринована риба, алкоголь, а також продукти, багаті крохмалем (вони підсилюють в кішківнику бродильні процеси з подальшою гіперпродукцією гістаміну кишковою флорою).

До харчових продуктів, які здані викликати кропив'янку, відносяться і продукти, що вміщують серотонін, наприклад: молочний шоколад, какао, банани, ананаси, кофеїн.

Нижче наводимо перелік харчових продуктів, які спроможні викликати розвиток кропив'янки по псевдоалергічному шляху:

1. Харчові продукти, які мають гістаміноліберуючі властивості:

- консерви;
- копченості;
- квашені і мариновані продукти;
- кава, какао, шоколад;
- цитрусові;
- риба і морепродукти (креветки, раки, краби, омари, червона і чорна ікра);
- томати, капуста, редька;
- горіхи, гриби, мед і продукти бджільництва;
- суниця.

2. Харчові продукти, які вміщують гістамін.

- квашена капуста;
- вино;
- ферментовані сири («Рокфор»);
- риба, оселедець;

- томати;
- сирокочені ковбаси;
- бобові;
- шоколад, какао;
- лісні горіхи (ліщина);
- свиняча печінка.

Слід пам'ятати, що у деяких людей, які страждають на поліноз (алергічну реакцію на пилок рослин), клінічні прояви кропив'янки можуть з'явитися і при вживанні в їжу продуктів, що мають перехресні алергенні властивості.

Наприклад, пилок берези, ліщини і вільхи має перехресну активність з яблуками, персиками, вишнею, грушою, сливою.

Пилок полину з селерою, петрушкою, укропом, картоплею. Однак, у цих хворих не буває ізольованих уражень шкіри, а спостерігаються і інші прояви полінозу (риніт, кон'юнктивіт).

Харчові добавки:

Метою їх додавання можуть служити покращення смакових якостей продуктів, терміну їх зберігання і консервації, а також покращення органолептичних властивостей. В харчовій промисловості використовують жовтий азо-тартразін, бензойну кислоту (бензоат натрію), метабісульфіт, глутамат натрію. Таким чином, найчастіше кропивницю спричиняють продукти довготривалого збереження.

До етіологічних чинників, що здатні викликати кропив'янку, відносяться і різні хімічні речовини, які поступають в організм, наприклад з водою. Найчастішим фактором є фтор, ртуть. Слід пам'ятати, що фтор попадає в організм з водопровідною водою (при концентрації більше 1 мг/л) і при використанні фторованих зубних паст в дитячому віці (діти часто ковтають пасту). Ртуть (амальгама) входить до складу пломбувального матеріалу і металоконструкцій, які застосовуються при остеосинтезі.

Інфекційні агенти.

Різноманітні інфекційні захворювання або вогнища хронічної інфекції можуть викликати розвиток кропив'янки різними шляхами:

1. За рахунок дегрануляції опасистих клітин:

а) IgE опосередкована (алергічна реакція I типу). При наявності гельмінтів виникає активація Т-хелперів I типу і підвищений синтез IgE, що призводить до дегрануляції базофілів в виділенню біологічно активних речовин;

б) при наявності вірусної інфекції відбувається формування імунних комплексів з наступною активацією системи комплементу та утворенням анафілотоксинів C3a та C5a (алергічна реакція III типу). Анафілотоксини зв'язуються з опасистими клітинами та спричиняють їх дегрануляцію.

2. Гістаміноліберація: - продукти життєдіяльності гельмінтів здатні викликати дегрануляцію опасистих клітин опосередковано.

3. За рахунок порушення функції шлунково-кишкового тракту. Наявність глистяної інвазії викликає порушення дезінтоксикаційної функції печінки, порушення пасажу жовчі, розвиток холестатистичних гепатитів.

4. Розвиток дисбактеріозу. В процесі антибактеріальної терапії розвивається дисбактеріоз з перевагою грибів роду *Candida*, що сприяє збільшенню утворення біологічно-активних амінів: гістаміну, серотоніну, фенілетіламіну.

Нижче наводимо стислий перелік основних інфекційних агентів, які здатні провокувати розвиток кропив'янки:

1. Бактеріальні інфекції:

- каріозні зуби, зубні кісти;
- одонтогенний і посттравматичний остеомієліт;
- хронічний холецистит, холецистопанкреатит, коліт;
- тонзиліт, фарингіт, отит, синусит, фронтит;
- аднексит.

2. Вірусні захворювання:

- вірусний гепатит;
- інфекційний моновірусоз;
- віруси Коксаки.
- токсоплазмоз.

3. Протозойні інфекції:

- лямбліозний холецистит;
- африканський трипаносомоз.

4. Гельмінтози:

- ехінококоз;
- стронгілоїдоз;
- трихінельоз;
- аскаридоз;
- шистосомоз.

5. Грибкові ураження (особливо грибами роду *Candida*):

- оніхомікоз;
- ураження кісток і стоп;
- кандидоз порожнини рота.

Алергени, які поступають інгаляторним шляхом.

У осіб, з наявністю ознак atopії або сенсibiliзованих до певних алергенів (частіше до побутових, епідермальних або пилоквих) при надходженні в дихальні шляхи деяких речовин можуть розвинути клінічні прояви кропив'янки. Однак, при цьому, поряд з уртикарним висипом і шкіряною сверблячкою розвиваються і інші прояви алергічної реакції: бронхоспазм, алергічний риніт, кон'юнктивіт, абдомінальний синдром.

Найбільш розповсюдженими алергенами (поллютантами) є:

- квітковий пилок;
- побутовий пил;
- книжковий пил;
- тютюновий дим;
- шерсть та лусочки епідермісу тварин;
- парфумерні та косметичні засоби;
- формальдегід;
- спори грибів.

Слід відмітити, що кропив'янка виникає у осіб, попередньо сенсibilізованих до даних алергенів.

В діагностиці кропив'янки, яка викликана інгаляційними алергенами, допомагає і виявлення так званого безсимптомного "атопічного статусу", який включає в себе такі ознаки:

- наявність темних кругів під очима (за рахунок запалення слизова оболонка носу чинить тиск на вени очної ямки та викликає легкий застій);
- «алергічний салют»: дитина долонею або вказівним пальцем тре кінчик або бокову поверхню носа;
- наявність сверблячки в носовій порожнині.

Соматичні захворювання: частіше всього викликають розвиток підгострої або хронічної кропив'янки.

Ці захворювання можуть викликати симптомокомплекс кропив'янки різними шляхами:

I. При ряді захворювань виникає активація системи комплементу (аутоімунні захворювання, злоякісні пухлини внутрішніх органів), що призводить до утворення анафілоксинів C3a та C5a та дегрануляції опасистих клітин.

II. При хронічних вірусних інфекціях на мембрані власних клітин організму експресуються вірусні антигени, на які формуються цитотоксичні IgM та IgG (формування алергічної реакції цитотоксичного типу).

III. При захворюваннях шлунково-кишкового тракту, особливо з порушенням дренажної функції жовчовивідних шляхів виділяються речовини, які мають гістаміноліберуючі або вазопаралітичні властивості.

IV. При вагітності основним фактором, провокуючим розвиток кропив'янки є формування холестазу.

V. Порушення балансу адренергічної та холінергічної регуляції з перевагою останньої призводить до підвищеного звільнення ацетилхоліну, який викликає клінічні прояви кропив'янки. Слід зазначити, що аналогічний ефект спостерігається при деяких соматичних захворюваннях, пов'язаних з порушенням обміну речовин (ендокринопатії, тощо).

VI. При наявності аутоімунних процесів відбувається утворення аутоантитіл (імуноглобулінів класу G), спрямованих проти рецепторів до Fc – фрагменту Ig E (Fcε RI), які розташовані на поверхні опасистих клітин. Зв'язування IgG - аутоантитіл з цими рецепторами призводить до дегрануляції опасистих клітин.

До таких захворювань відносяться:

1. Ендокринні та метаболічні порушення: цукровий діабет, мікседема, аутоімунний тиреоїд, гіперпаратиреоз, подагра, карціноїдний синдром.
2. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту: дисбактеріози, дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний коліт, хронічний гастрит, виразкова хвороба, внутрішньопечінковий холестаза, лямбліозний холецистит.
3. Хронічна ниркова недостатність.
4. Захворювання крові: залізодефіцитна анемія, поліцитемія, хвороба Ходжкіна, лімфолейкоз, лімфосаркома, мастоцитоз, множинна мієлома.
5. Пухлини внутрішніх органів: злоякісні пухлини легенів, шлунку, передміхурової залози, молочної залози; аденокарцинома, плоскоклітинний рак різних органів.
6. Аутоімунні захворювання: системний червоний вовчак, дерматоміозит, синдром Шегрена.
7. Патологічний перебіг вагітності, клімакс.
8. Кріоглобулінемія.

Розглянувши групи соматичних захворювань, які викликають розвиток кропив'янки, слід зауважити, що у хворих старше 40 років в першу чергу потрібно виключити можливість злоякісних пухлин внутрішніх органів (висипка або шкірна сверблячка можуть бути ранніми ознаками онкопроцесу).

Фізичні фактори.

Механізми розвитку кропив'янки при впливі екзогенних фізичних факторів різноманітні і залежать від провокуючого фактора та особливостей імунологічної реактивності організму. Поява пухирів при терті, механічному подразненні шкіри обумовлена неспецифічною дегрануляцією базофілів. Розвиток кропив'янки від вібрації, тиску може бути обумовлений і вродженими дефектами мембран опасистих клітин (вроджена нестабільність мембран). Також фізичні фактори можуть провокувати розвиток кропив'янки, яка зумовлена порушенням обміну речовин, або захворюванням крові.

Фізичні фактори, які викликають розвиток кропив'янки:

- Тертя, механічне подразнення;
- Вплив низьких або високих температур;
- Вплив води (аквагенна кропив'янка);
- Тиск;
- Вібрація;
- Ультрафіолетове опромінення;

Професійні агенти: хром (виробництво цементу, мастила, фарб, пасти для кулькових ручок); нікель (пральні порошки, добрива для кімнатних рослин, кераміка, матеріали для перетяжки меблів), епоксидна смола, формальдегід, персульфат аммонія (застосовується для хімічної завивки волосся), солі платини, амінотіазол, сульфат натрію.

Слід також відмітити, що кропив'янка виникає і внаслідок інгаляційного надходження цих речовин до організму.

Класифікація кропив'янки.

Зараз не існує єдиної загальноприйнятої класифікації кропив'янки. Різні автори за основу класифікації беруть або етіологічний принцип або патофізіологічні механізми розвитку захворювання. Однак, все зводиться до того, що принципово всі патогенетичні форми кропив'янки діляться на дві групи:

1) алергічна або імунна (яка має імунологічний механізм утворення медіаторів);

2) псевдоалергічна або неімунна (яка розвивається без участі імунологічних механізмів, однак має такі самі медіатори та клінічні симптоми).

На підставі цього (В.И.Пыцкий и соавт. 1984г.) була запропонована наступна класифікація кропив'янки:

1. Алергічна кропив'янка:

1. Без супутніх захворювань органів травлення.

2. Із супутніми захворюваннями органів травлення

II. Псевдоалергічна кропив'янка:

1. Обумовлена раніше перенесеними гепатотоксичними впливами.

2. Зв'язана з підвищеною чутливістю до ненаркотичних анальгетиків (саліцилати, похідні піразолону, нестероїдні протизапальні препарати, тартразин).

3. Обумовлена паразитарними захворюваннями.

З урахуванням імунологічних механізмів розвитку кропив'янки виділяють такі форми (Долгих В.Т. 1999 г.)

1. Кропив'янка та набряк Квінке, що обумовлені активністю реактивів.

2. Хронічна кропив'янка при гастроентеропатіях.

3. Кропив'янка при цитотоксичних реакціях (тип II).

4. Кропив'янка при сироватковій хворобі (тип III).

5. Кропив'янка при лімфопроліферативних захворюваннях та новоутвореннях.

Більш розширеним варіантом є класифікація, запропонована

К. Frank Austen (1987р.)

I. Ig E - залежна кропив'янка :

1. Атопічний діатез.

2. Спричинена чутливістю до специфічних антигенів (пилок, продукти харчування, лікарські препарати, грибки, спори цвілі, отрута перепончатокрилих, гельмінти).
3. Фізичні подразники (дермографізм, холод, інсоляція, вібрація, м'язова напруга).

II. Комплемент – опосередкована кропив'янка:

1. Вроджений ангіоневротичний набряк.
2. Набутий ангіоневротичний набряк на фоні лімфопроліферативних захворювань.
3. Некротизуючий васкуліт.
4. Сироваткова хвороба.
5. Реакція на продукти крові

III. Неімунна кропив'янка:

1. Вплив агентів, що безпосередньо звільнюють медіатори з опасистих клітин (опіати, антибіотики, кураре, D - тубокурарин, рентгенконтрастні засоби).
2. Речовини, що впливають на метаболізм арахідонової кислоти.

IV. Ідіопатична кропив'янка.

Однак, з точки зору лікаря перевага віддається класифікації, яка основана на етіологічному принципі, згідно якому визначається тактика ведення хворого з кропив'янкою. Найбільш удалою є класифікація S. Fineman (1984).

1. Імунологічна кропив'янка.

2. Анафілактоїдна кропив'янка:

- а) вроджений ангіоневротичний набряк;
- б) підвищена чутливість до гістаміну.

3. Фізична кропив'янка: а) уртикарний дермографізм; б) холодова; в) теплова; г) вібраційна; д) холінергічна; е) сонячна; ж) від механічного стиснення; з) аквагенна.

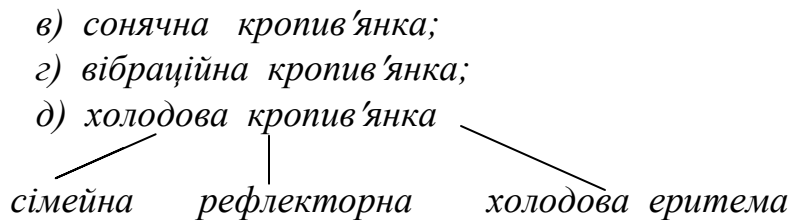
4. Змішана форма: а) папульозна кропив'янка; б) пігментна; в) мастоцитоз системний; г) проява інфекційних захворювань; д) проява системних захворювань сполучної тканини, пухлин, ендокринних порушень; е) ідіопатична; ж) психогенна.

Близька до неї і класифікація, наведена Henn J. Lawlor, Thomas J. Fisher, Daniel C. Adelman (1995):

1. Гостра кропив'янка.
2. Хронічна кропив'янка
3. Холінергічна кропив'янка
4. Адренергічна кропив'янка
5. Кропив'янка, що спричинена фізичними факторами
 - а) уртикарний дермографізм;
 - б) кропив'янка від тиску

негайна

уповільнена



- ж) аквагенна кропив'янка;
з) теплова кропив'янка;
к) контактна кропив'янка;
6. Анафілактичні реакції, що спричинені фізичним зусиллям.

Недоліком даних класифікацій є відсутність посилання на можливий зв'язок з захворюваннями органів травлення та їх громіздкість.

Нижче приводимо класифікацію кропив'янки згідно МКХ 10-го перегляду:

L-50. К р о п и в ' я н к а.

- L-50.0 Алергічна кропив'янка.
L-50.1. Ідіопатична кропив'янка.
L-50.2. Кропив'янка, внаслідок впливу низької або високої температури.
L-50.3. Дерматографічна кропив'янка.
L-50.4. Вібраційна кропив'янка.
L-50.5. Холінергічна кропив'янка.
L-50.6. Контактна кропив'янка.
L-50.8. Інші види кропив'янки.
L-50.9. Неуточнена кропив'янка.
L-56.3. Сонячна кропив'янка.

На думку думкою більшості практичних лікарів, форми кропив'янки, які найчастіше зустрічаються, можливо класифікувати так:

1. Звичайна кропив'янка:

- а) гостра (до 6 тижнів);
б) хронічна рецидивуюча (від 6 тижнів при наявності світлих проміжків);
в) хронічна персистируюча (від 6 тижнів при постійній наявності уртикарій).

2. Фізична кропив'янка.
3. Контактна кропив'янка.
4. Психогенна кропив'янка.

5. Спадковий набряк Квінке.

Серед лікарів-дерматологів зустрічається така класифікація кропив'янки (в залежності від елементів висипу):

- плямиста (*urticaria maculosa*);
- кільцеподібна (*urticaria annularis*);
- фігурна (*urticaria figurate*);
- папульозна (*urticaria papulosa*);
- бульозна (*urticaria bullosa*).

Слід зазначити, що данні елементи висипу можуть спостерігатись при різних формах кропив'янки, однак найчастіше вони спостерігаються при гострій формі.

Клінічна картина і діагностика основних різновидів кропив'янки

По часовому фактору кропив'янка поділяється на гостру та хронічну.

Гостра форма кропив'янки (*urticaria acuta*) проявляється раптовою однократною появою пухирів, які супроводжуються відчуттям сверблячки, викликаних впливом одного із провокуючих факторів. Гостру кропив'янку провокують різноманітні медикаментозні препарати, харчові продукти, та ін. Механізми розвитку гострої кропив'янки обумовлені алергічною реакцією I або II типу або їх поєднанням.

Клінічні прояви при гострій кропив'янці зберігаються на протязі до 6 тижнів. Характерною особливістю є існування пухиря не більше 24 годин на одному місці. Пухирі можуть бути червоними, рожевими або білими, в залежності від ступеню набряку. Частіше вони мають рожевий колір, іноді з білуватим відтінком в центрі. Пухирі можуть бути множинними або одиничними, однак схильності до їх симетричного розташування не спостерігається. Частіше висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі. Кількість елементів висипу різноманітна – від одиничних до багаточисельних та навіть зливних. В місцях найбільшого тертя одягу або частин тіла (сідниці, поперекова область, плечі, стегна), пухирі мають тенденцію до злиття. Інколи висип поширюється на весь шкірний покрив. Спочатку пухирі мають блідо- рожевий колір за рахунок локального розширення поверхневих кровоносних судин, а потім, із посиленням набряку в сполучній тканині та здавлюванням дрібних судин, вони можуть ставати порцеляново-білими. В процесі стихання набряку пухирі поступово стають рожевого кольору, а потім – зникають безслідно. Поява пухирів супроводжується сильним відчуттям сверблячки, інколи – печіння, які посилюються при зігріванні (теплий душ, ванна, перебування в ліжку, теплий одяг).

В деяких випадках набряк в дермі може бути незначним, що створює ілюзію плямистих висипок (*urticaria maculosa*), які мають рожевий або червоний колір за рахунок розширення поверхневих судин. В інших випадках набряк може бути значним та розповсюджуватись на підшкірну жирову клітковину, що призводить до

виникнення крупних елементів висипу - так званої гігантській кропивниці або набряку Квінке.

Слід пам'ятати, що гостра кропив'янка може супроводжуватись генералізованими симптомами, такими як утруднення дихання, приступоподібний кашель (при розвитку набряку в дихальних шляхах) або / та короткотривала діарея, нудота, блювота (при ураженні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту). В деяких випадках гостра кропив'янка супроводжується нездужанням, головним болем, болем в суглобах, підвищенням температури тіла (кропивна лихоманка); можливе падіння артеріального тиску. Холінергічна кропив'янка доволі часто перебігає на фоні симптомів збудження парасимпатичної нервової системи (гіперсалівація, пронос, брадикардія).

При лабораторному дослідженні спостерігається еозинофілія, базофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення згортання крові, підвищений рівень загального IgE (не завжди) або специфічного IgE, знижений рівень IgA та IgG, можливе незначне підвищення ШОЕ.



Малюнок 10.2. Гостра кропив'янка

Одним із варіантів гострої кропив'янки є гострий обмежений набряк Квінке (oedema angioneurotica Quincke), або гігантська кропив'янка. Слід зазначити, що механізми розвитку набряку Квінке аналогічні таким при гострій кропив'янці.

Найбільш поширеними причинами розвитку набряку Квінке є застосування медикаментів.

Захворювання характеризується швидким формуванням обмеженого глибокого набряку шкіри та підшкірної клітковини або слизових оболонок. Шкіра в місцях ураження блідо забарвлена, щільна, в місці набряку напружена, при натискуванні западина не утворюється. Сверблячка при цьому зменшується або затихає, що є головним клінічним симптомом, який відрізняє набряк Квінке та кропив'янку. В процес втягуються переважно тканини, які добре розтягуються та мають пухку підшкірну жирову клітковину (повіки, губи, щоки, мошонка, рідше – кінцівки, живіт, слизові оболонки ротової порожнини, язика, гортані, трахеї, бронхів, шлунково-кишкового тракту). Зустрічається ураження суглобів (перемежований набряк суглобів), надкісничі, мозкових оболонок, лабіринту.

Пацієнтів звичайно турбує відчуття розпирання, стягування у вогнищах ураження. Часто спостерігається порушення загального стану хворого: нездужання, нудота, головний біль, підвищення температури тіла до 38 – 39°C та ін. Слід зазначити, що клінічні прояви обумовлені локалізацією набряку. Так, при розвитку гігантської кропив'янки на слизовій носа може бути відчуття розпирання, парестезії, чхання, утруднення носового дихання; при ураженні губ та язика спостерігається асиметричне збільшення їх розмірів, порушується мова. Якщо набряк формується в області гортані, виникає сиплість голосу, зумовлена набряком голосових зв'язок, а потім – утруднення дихання, порушення ковтання. При ураженні трахеї та бронхів з'являється кашель із великою кількістю прозорого харкотиння, утруднення дихання; подальший розвиток набряку гортані, трахеї та бронхів може призвести до летального фіналу від асфіксії. При залученні до процесу слизових оболонок шлунково - кишкового тракту спостерігаються диспепсія, біль у животі, симптоми кишкової непрохідності; при ураженні слизової оболонки сечового міхура можуть бути порушення сечовиділення. В деяких випадках може спостерігатись неврологічна симптоматика – втрата свідомості, судоми, симптоми хвороби Мен'єра (при ураженні мозкових оболонок).

Розвинувшись раптово, набряк Квінке звичайно утримується декілька годин, рідше – одну – дві доби. Після стихання процесу слідів на тілі не залишається, однак слід пам'ятати, що набряк Квінке може рецидивувати; при рецидивах доволі часто вражаються ті самі місця.

Хронічна кропив'янка (urticaria chronica) характеризується станом, коли щоденно або майже щоденно, терміном більш ніж 6 тижнів, з'являються пухирі, кожен з яких існує не більше 24 годин. За характером клінічного перебігу хронічна кропив'янка підрозділяється на рецидивуючу, при якій є «світлі проміжки», та персистуючу, яка характеризується постійною наявністю уртикарій. Найбільш часто ця патологія зустрічається серед жінок середнього віку.

Клінічна картина хронічної кропив'янки характеризується раптовою появою пухирів та їх зникненням без розвитку будь-яких вторинних елементів висипу. Хронічна кропив'янка може бути поширеною або локалізованою; може

сполучатися з гігантською кропив'янкою, або спостерігаються постійні повторювані епізоди набряку Квінке без звичайних пухирів (уртикарій). Слід зазначити, що висип при хронічній кропив'янці не дуже рясний, та найбільш часто спостерігається в місцях тертя одягу або частин тіла (сідниці, поперекова область, плечі, стегна). Можливе поширення висипу на весь шкірний покрив. Висип часто супроводжується сильною сверблячкою, дратливістю, порушенням сну, емоційною лабільністю. Тривалий свербіж та чухання шкіри викликає її ліхеніфікацію, нерівномірну пігментацію; часто захворювання ускладнюється різноманітними формами піодермії, супроводжується вегетативними розладами (гіпергідроз, стійкий дермографізм).

При лабораторному дослідженні спостерігається лімфоцитоз, тромбоцитопенія, збільшення ШОЕ, зниження рівня IgA, підвищення Ig G, Ig M, зниження активності комплементу (СН 50), зниження рівня С2, С3 компонентів комплементу, високий рівень циркулюючих імунних комплексів, можуть спостерігатися кріоглобулінемія.

Хронічна кропив'янка часто виникає на фоні соматичних захворювань, тривалому вживанні харчових продуктів, до яких сенсibilізований пацієнт, при наявності паразитарної або глистяної інвазії, тощо. Слід зазначити, що термін хронічна ідіопатична кропив'янка не відповідає дійсності та може відволікати лікаря від пошуку причин кропив'янки.



Малюнок 10.3. Хронічна кропив'янка

Стисла клінічна характеристика інших видів кропив'янки.

Кропив'янка внаслідок дії фізичних факторів.

Цей вид кропив'янки (зустрічається у 20% випадків), супроводжується появою на шкірі пухирів внаслідок впливу на неї фізичних факторів. В залежності від подразнюючого фактору виділяють механічну кропив'янку (уртикарний дермографізм), холодову, теплову, аквагену, холінергічну (генералізована теплова кропив'янка), сонячну, кропив'янку від вібрації. Кропив'янка, яка викликана впливом фізичних факторів являє собою окрему клінічну групу з різним патогенезом. Однак слід зазначити, що доволі часто пусковим чинником в розвитку даних клінічних форм є хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, аутоімунні захворювання, вогнища хронічної інфекції.

Як правило, цей вид кропив'янки виникає в молодому віці. Також слід пам'ятати, що цей вид кропив'янки супроводжується загрозливими для життя системними ураженнями.

Дерматографічна кропив'янка (уртикарний дермографізм, механічна кропив'янка, штучна кропив'янка) характеризується виникненням сверблячки та висипу в місцях легкого тиску та / або тертя, в тому числі в місцях стискування одягом. Досить часто дермографізм є випадковою знахідкою та не потребує спеціального лікування.

По терміну виникнення та тривалості виділяють три види дермографізму:

<i>Вид дермографізму</i>	<i>Виникнення</i>	<i>Тривалість</i>
1) Негайний	2 – 5 хвилин	30 хвилин
2) Відстрочений	30 хвилин – 2 години	3 – 9 годин
3) Уповільнений	4 – 6 годин	24 – 48 годин

Слід пам'ятати, що дермографізм може супроводжувати гостру кропив'янку: при вживанні медикаментів, корості, укусах комах, при системному мастоцитозі. Також, дермографізм можна спостерігати при хронічній рецидивуючій кропив'янці (на фоні інфекційних захворювань, глистяної інвазії, гіповітамінозі). Відомі випадки спадкової форми дермографізму (сімейний дермографізм).

Механізм розвитку уртикарного дермографізму в основному опосередкований розвитком дисбалансу вегетативної нервової системи (підвищення тонузу блукаючого нерву), та, як наслідок, підвищення звільнення ацетилхоліну, який призводить до порушення проникливості капілярів. Крім того, ацетилхолін викликає дегрануляцію опасистих клітин.

Клінічно уртикарний дермографізм характеризується появою пухиря лінійної форми з еритемою, який зникає протягом 30–40 хвилин. Характерною рисою цього варіанту кропив'янки є відсутність або невиразність сверблячки. Діагноз підтверджується після атравматичного подразнення шкіри спини або передпліччя за допомогою дерматографометру (прибору, яким можливо виміряти силу впливу на шкіру, після якого виникає дермографізм). Довжина штриху дорівнює приблизно 10 см при силі тиску 4900 – 3200 г/см². Тести бажано проводити тим самим інструментом в тому самому місці з однаковим тиском. При відсутності даного приладу використовують подразнення шкіри передпліччя шпателем. Позитивним є тест, при якому протягом 5 - 10 виникає пухир лінійної форми.

Кропив'янка та ангіоневротичний набряк внаслідок тиску може бути як самостійним захворюванням, так і супроводжувати хронічну кропив'янку. Характеризується почервонінням та болючістю шкіри, наявністю гарячих пухирів в місцях тривалого здавлювання (тиску), наприклад: одягу, білизни, поясу, взуття та ін. Крім того, набряки ступнів можуть виникати після тривалої ходи; набряк долоней – після тривалого стискання ручки будь-якого інструменту, переносу вантажу; набряк сідниць – після тривалого сидіння.

Клінічні прояви виникають через 3-12 годин від моменту тиску; максимальні клінічні прояви спостерігаються протягом 5-12 годин. Слід зазначити, що у хворих також можуть спостерігатись системні реакції: підвищення температури тіла, нездужання, артралгії, в крові спостерігається лейкоцитоз.

Механізм розвитку цього варіанту кропив'янки пов'язаний з активацією калікреїн-кінінової системи, звільненням простагландинів внаслідок локальної гіпоксії при тривалому здавлюванні.

Для верифікації діагнозу використовують аплікацію вантажів (500; 1000; 1500 г/см²) на 10 хвилин. Відмічають термін виникнення елементів, тривалість існування, термін максимального розвитку висипу. Тести виконуються на спині, передній та задній поверхні стегон. Найбільш поширеним є використання вантажу вагою 6 кг., який накладають на алюмінієвий циліндр діаметром 4 см на 20 хв на вищезазначені місця. Місце тиску відмічають маркером. Також використовують ходу на протязі 20 хвилин з вантажем 6-7 кг., підвішеним до плеча. Оцінка тесту проводиться через 30 хвилин, 3, 6, 24 години (хворий самостійно наглядає за позначеною ділянкою). Поява набряку протягом 20 – 30 хвилин характерно для уртикарного дермографізму; при кропив'янці пухир з'являється протягом 3 годин).

Холодова кропив'янка (urticaria ex frigore) захворювання, яке характеризується розвитком пухирів або ангіоневротичного набряку після впливу холоду (холодне повітря, вода, вживання холодної їжі, питва).

Клінічні прояви холодової кропив'янки характеризуються сверблячкою, еритемою, розвитком пухирів на ділянках шкіри, які піддалися охолодженню. Вживання холодної їжі, питва може спричинити набряк язика, гортані, біль в животі. Важкість клінічних проявів залежить від площі охолодження та холодового стимулу. Загальне охолодження може викликати нудоту, блювоту, головний біль, зниження артеріального тиску, тахікардію. Слід пам'ятати, що у хворих з холодовою кропив'янкою високий ризик розвитку набряку обличчя або генералізованих висипок, артеріальної гіпотонії чи навіть анафілактичного шоку при купанні в холодній воді (незалежно від пори року).

Механізми розвитку холодової кропив'янки головним чином обумовлені утворенням кріоглобулінів (холодових гемолізінів) та подальшою дегрануляцією опасистих клітин. Крім цього, в патогенезі холодової кропив'янки беруть участь такі механізми:

- активація системи компліменту та утворення анафілотоксинів C3а та C5а;
- утворення аутоантитіл класу IgE до шкірного антигену, індукованого впливом холоду.

Відомо, що здатність до утворення кріоглобулінів може бути обумовлена спадковою схильністю та/або наявністю інфекційних чинників. В зв'язку з цим холодова кропив'янка може бути спадковою (сімейною) та набутою.

Спадкова холодова кропив'янка - захворювання (з аутосомно – домінантним типом успадкування), яке проявляється на перших місяцях життя. Виділяють негайну форму, яка характеризується з'явленням гарячих плям або вузликів (тільки не пухирів!); супроводжується ознобом, лихоманкою, артралгією, міальгією, головним болем. В крові спостерігається лейкоцитоз. Уповільнена форма характеризується з'явленням пухирів протягом 9 – 18 годин після впливу холоду, які зникають через 2 – 3 доби. Також спостерігається холодова кропив'янка з постійними пухирями, яка характеризується з'явленням пухирів через декілька хвилин після впливу холоду та зберігаються протягом тижня.

Набута холодова кропив'янка може з'явитися в будь-якому віці. Частіше вона супроводжує такі захворювання: гепатит, бактеріальний ендокардит, туберкульоз, сифіліс, інфекційний мононуклеоз, респіраторно-вірусні інфекції, онкозахворювання, колагенози.

В діагностиці холодової кропив'янки допомагають данні анамнезу, дослідження крові (наявність кріоглобулінів, антинуклеарного фактору, позитивні ревмопроби, онкомаркери) та проведення діагностичних провокаційних тестів.

Найбільш поширені тести :

- Прикладання кубика льоду на передпліччя протягом 15-20 хв., при неефективності – занурення кистей рук в прохолодну воду (+7⁰C) протягом 10 хвилин.

- Виконання фізичних вправ протягом 15 хв. на холоді (+4⁰C), при підозрі на холінергічну кропив'янку, спричинену впливом холоду

- Загальне охолодження (перебування в холодній кімнаті при $+4^{\circ}\text{C}$ без одягу протягом 10-20 хвилин) при діагностиці системної холодової кропив'янки - характерно виникнення уртикарій та/або набряку протягом 10 – 20 хв. (при спадковій формі характерна поява плям або пухирців (не уртикарій); відсутність сверблячки).

- Охолодження венозної крові: після отримання плазми або сироватки її охолоджують при $4-5^{\circ}\text{C}$ протягом декілька годин (тест на наявність кріоглобулінів) - при наявності кріоглобулінів після охолодження спостерігаються преципітати, які зникають після зігрівання при кімнатній температурі.

Слід зазначити, що у хворих, у яких пухирі з'являються раніше, ніж за 3 хвилини, є високий ризик розвитку тяжких системних реакцій. В 20 % випадків у хворих шкірні тести з кубиком льоду можуть бути негативними, тому більш наглядним може бути тест з використанням води температурою $+7^{\circ}\text{C}$.

Обмежена теплова кропив'янка (urticaria caloriga) виникає при локальному зігріванні. Досить часто теплова кропив'янка супроводжує хронічну рецидивуючу. Теплова кропив'янка має дві форми: *негайну*, при якій пухирі виникають на протязі 5 хвилин після впливу тепла; та *уповільнену* (спадкову), при якій пухирі виникають протягом 5 – 6 годин після теплового впливу.

Розвиток теплової кропив'янки опосередкований судинною реакцією, обумовленою підвищенням звільненням ацетилхоліну, або уродженою патологією (нестабільністю мембран опасистих клітин).

Діагностують теплову кропив'янку враховуючи дані анамнезу а також проводячи провокаційні тести (теплову пробу): передпліччя хворого опускають в теплу воду температурою $+43^{\circ}\text{C}$ на 5 хвилин або прикладають колбу з гарячою водою (50°C) на 5 хвилин. Місце, де проводився тест позначають маркером та просять хворого спостерігати за розвитком пухирів протягом 5 – 10 хвилин та 5 годин. Поява пухиря протягом 5 хвилин характерна для негайної форми; протягом 5 – 6 годин - для уповільненої (спадкової) форми.

Аквагенна кропив'янка характеризується появою висипань та сверблячки при контакті шкіри з водою будь-якої температури.

Механізм розвитку даної форми кропив'янки пов'язаний з надмірним звільненням гістаміну та ацетилхоліну (при уродженій нестабільності мембран опасистих клітин або при пригніченні активності ацетилхолінестерази). Необхідно пам'ятати, що аквагенна кропив'янка переважно зустрічається при хронічних захворюваннях, зокрема досить часто при поліцетемії.

В діагностиці аквагенної кропив'янки допомагає провокаційний тест: прикладення водного компресу температурою $+35^{\circ}\text{C}$ на 30 хвилин. Також обстежують хворого для виключення онкопатології.

Адренергічна кропив'янка характеризується появою пухирів після впливу психогенних факторів (психогенна кропив'янка). Клінічно характеризується

наявністю дрібних, сверблячих пухирів, які оточені білим ореолом (за рахунок спазмованих капілярів).

В патогенезі адренергічної кропив'янки приймає участь симпатична нервова система (при впливі психогенного фактору відбувається звільнення адреналіну та норадреналіну, які здатні підвищувати чутливість ацетилхолінових рецепторів.

Для підтвердження діагнозу використовують підшкірне введення 0,1% розчину адреналіну.

Холінергічна кропив'янка (генералізована теплова кропив'янка) доволі часто зустрічається у підлітків та осіб молодого віку. Характеризується появою дрібних (1 – 5 мм в діаметрі) пухирів, оточених еритемою, які супроводжуються вираженою сверблячкою та посиленням потовиділенням. Елементи висипу зливаються та набувають генералізований характер. Також спостерігаються симптоми збудження парасимпатичної нервової системи (гіперсаливація, діарея, брадикардія); при тяжкому перебігу захворювання можливий розвиток астматичного нападу. Важливим є той факт, що при рецидивуючому перебігу термін між нападами становить не менш ніж 24 години. Провокуючими факторами для розвитку захворювання можуть бути: висока температура повітря, гаряча ванна, душ, фізичне навантаження, вживання гарячої їжі, емоційні навантаження, різка зміна температури. Більшість хворих відмічають погіршення стану в зимовий період. Якщо хворий охолоджується, висип зникає самостійно протягом 30 – 60 хвилин.

Механізм розвитку холінергічної кропив'янки обумовлений активацією парасимпатичної нервової системи та підвищенням вивільнення ацетилхоліну, який викликає дегрануляцію опасистих клітин та підвищує проникливість капілярів.

Діагноз холінергічної кропив'янки встановлюється при наявності типового висипу, спровокованого впливом тепла або фізичного навантаження.

Для підтвердження діагнозу використовують провокаційні тести:

-хода до 30 хвилин або біг на місці протягом 5 – 15 хвилин;

-занурення у гарячу ванну ($t 40 - 45^{\circ}\text{C}$) на 10 – 20 хвилин.

Тест вважається позитивним, якщо висип з'явився протягом 30 хвилин після проведення.

Також застосовують внутришньошкірне введення 0,01 мл 1% розчину нікотинової кислоти або метахоліну. Однак, фармакологічні тести інформативні у 30% хворих, в той час, як тести з фізичним впливом дозволяють викликати клінічні прояви кропив'янки у 100% пацієнтів.

Сонячна кропив'янка (urticaria solaris) виникає під впливом сонячного світла. Клінічно характеризується розвитком сверблячки та симетричних пухирів протягом декількох секунд після опромінення, через 2 – 3 хвилини шкіра стає червоною, набряклою; через 3 – 4 години клінічні прояви зникають. Висип виникає на відкритих ділянках шкіри, частіше шкірі обличчя, шиї, грудей,

кистей, переважно при першій інсоляції в весняний час. В подальшому, в середині літа прояви захворювання можуть зникати. В деяких випадках сонячна кропив'янка може спостерігатися влітку при загарі; тоді в процес залучаються ті ділянки, які раніше не зазнавали інсоляції (тіло, нижні кінцівки). Інколи можливі системні реакції, такі, як бронхоспазм, артеріальна гіпотонія, головний біль, втрата свідомості.

Клінічні прояви при сонячній кропив'янці обумовлені дегрануляцією опасистих клітин під впливом сонячного опромінення та фотосенсибілізацією, яка спричинена захворюваннями печінки (порушенням порфіринового обміну).

Діагноз встановлюють по результатам тесту з опроміненням ультрафіолетовими променями при довжині хвилі 300 нм. Позитивним вважається тест, при якому після опромінення спостерігається розвиток пухирів протягом 5 хвилин. Також досліджують фекальний протопорфирин, копропорфирин.

Спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок вібрації характеризується розвитком набряку та локальної сверблячки в місцях впливу вібрації. Виникає при катанні на мотоциклі, роботі з відбійним молотком та ін. Клінічні ознаки з'являються через 5 хвилин після впливу вібрації, досягають максимального розвитку через 4–6 годин та зникають через 24 години. Інколи можливі загальні реакції у вигляді генералізованої кропив'янки, головного болю.

Клінічні прояви цього захворювання пов'язані з порушенням проникливості судин. В діагностиці допомагає тест з вібратором, прикладеним до передпліччя хворого (при його відсутності - апарату для вібраційного масажу або автомасажеру) на 5 хвилин. Позитивним вважається тест, при якому спостерігається поява уртикарій протягом 5–10 хв. Слід зазначити, що хворий спостерігає за ділянкою шкіри протягом 5 годин (максимальний розвиток набряку та сверблячки через 4–5 годин).

Контактна кропив'янка (contact-urticaria) характеризується появою пухирів в місці контакту шкіри з будь-якими алергенами рослинного, тваринного медикаментозного, хімічного походження (бавовна, шовк, лаки, фарби, дезодоранти, аерозолі для волос, мазі з антибіотиками та ін.). Найбільш часто цей вид патології зустрічається у осіб з наявністю ознак atopії. При наявності вираженої гіперчутливості можливий розвиток системних реакцій (набряк Квінке, астматичний напад, анафілактичні реакції). Одним з різновидів контактної кропив'янки є професійна кропив'янка, що виникає при сполученні інгаляційного та контактного надходження алергенів (сполуки платини, формальдегід, акрилові мономери, барвники).

В діагностиці контактної кропив'янки допомагає наявність у хворого інших ознак atopії та наявність в анамнезі контакту з вищезазначеними алергенами.

Кропив'янка, обумовлена циркулюючими імунними комплексами.

Уртикарний васкуліт характеризується тривалим зберіганням елементів висипу з інфільтрацією та гіперпігментацією шкіри; супроводжується системними проявами: артралгіями, абдомінальним синдромом, астматичними нападами, кон'юнктивітом. Після зменшення пухирів залишається пурпура та пігментація. Слід зазначити, що уртикарний васкуліт часто супроводжує аутоімунні захворювання, а також може бути передвісником хвороби Шенлейн – Геноха, медикаментозної гіперчутливості, сироваткової хвороби, гепатиту.

Механізм розвитку уртикарного васкуліту пов'язаний з утворенням циркулюючих імунних комплексів (алергічна реакція III типу).

При лабораторному дослідженні виявляють підвищення ШОЕ, гіпокомplementемію, зниження СН50, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

В теперішній час уртикарний васкуліт відокремлений від кропив'янки та є самостійною нозологічною одиницею.

Кропив'янка при сироватковій хворобі виникає через 7 – 12 діб після контакту з чужорідним білком разом з іншими клінічними ознаками сироваткової хвороби (лихоманка, лімфаденопатія, міальгія, артралгія).

Кропив'янка при гемотрансфузіях характеризується наявністю висипу після введення препаратів крові, плазми, імуноглобулінів. Механізм розвитку обумовлений наявністю алергенів або антитіл класу Ig E або Ig G4 в плазмі донора. Слід зазначити, що цей вид кропив'янки може виникнути після введення донорських імуноглобулінів (переважно Ig G), які беруть участь в утворенні імунних комплексів та активують систему complementу.

Діагностика кропив'янки

Діагностика та диференціальна діагностика кропив'янки ґрунтується на даних анамнезу, характерної клінічної картини висипу, особливостях пухиря, даних лабораторного обстеження та діагностичних тестах (при необхідності).

Діагностика кропив'янки в типових випадках при наявності уртикарного висипу, що супроводжується сверблячкою, не є складним завданням. Діагноз кропив'янки, як основного захворювання, базується на тому, що основний елемент (пухир) є однаковим для різних видів кропив'янки.

В типовому випадку, пухир має бліде порцеляново – біле забарвлення, що оточене по периферії рожево-червоним обідком. При адренергічній кропив'янці пухирі оточені білим ореолом спазмованої шкіри. При холінергічній кропив'янці пухирі дрібні (1 – 5 мм в діаметрі), оточені еритемою, супроводжуються вираженою сверблячкою та посиленням потовиділенням. За звичай, пухирі мають виражену тенденцію до периферичного росту та злиттю між собою з утворенням кільцеподібних, гірляндоподібних, звивистих форм, що нагадують географічну карту.

Характерними рисами пухиря при кропив'янці є раптова, миттєва поява; короткочасність існування (до 24 годин); швидке безслідне зникнення.

Для визначення форми кропив'янки та проведення диференційної діагностики необхідне ретельне збирання анамнезу, фізикальне обстеження хворого, проведення лабораторного обстеження та застосування діагностичних тестів.

Етапи діагностики:

Основою для діагностики будь-якої форми кропив'янки є ретельно зібраний алергологічний анамнез. Особливості анамнезу у хворого на кропив'янку:

-наявність у хворого іншого алергічного захворювання (алергічний риніт, атопічний дерматит, медикаментозна, харчова алергія, тощо)

-алергологічна спадковість (наявність в родині алергічних захворювань)

Ці пункти характерні для алергічної кропив'янки.

Основні питання, які слід з'ясувати при огляді хворого на кропив'янку:

1. Коли вперше з'явилися клінічні прояви захворювання?

2. Стан органів та систем організму, наявність соматичної, аутоімунної патології, ендокринопатій, інфекційних захворювань, глистяної інвазії (особливо при хронічній кропив'янці)

3. Сімейний анамнез захворювання (характерний для спадкової холодової, обмеженої теплової кропив'янки, спадкового дермографізму та спадкового ангіоневротичного набряку)

4. Наявність професійних шкідливих умов (найбільш характерно для кропив'янки, яка спричинена впливом професійних алергенів або для контактної кропив'янки)

5. Матеріально-побутові умови та наявність домашніх тварин (сенсibilізація до грибкових або епідермальних алергенів)

6. Чи були у хворого попередні напади захворювання та чи відрізняються вони від теперішніх?

7. Що, за думкою хворого, могло спричинити розвиток захворювання?

8. Які харчові продукти або медикаменти приймав хворий напередодні або безпосередньо перед захворюванням; які медикаменти або харчові добавки вживає хворий взагалі; чи вживає пацієнтка протизаплідні засоби або має місце наявність внутрішньої маткової спіралі (деякі продукти та медикаменти містять саліцилати або мають властивості гістамінолібераторів)

9. Чи пов'язане загострення кропив'янки з фізичним навантаженням, підвищенням температури тіла (характерно для холінергічної кропив'янки); впливом холоду, тепла, сонячним опроміненням (варіанти холодової, теплової або сонячної кропив'янки)

10. Чи супроводжується висип сверблячкою (для кропив'янки притаманна виражена сверблячка, при уртикарному дермографізмі сверблячка не спостерігається)

11. Чи супроводжується загострення захворювання генералізованими симптомами (утруднення дихання, приступоподібний кашель або/та короткотривала діарея, нудота, нездужання, головний біль, біль в суглобах, підвищення температури тіла (кропивна лихоманка); падіння артеріального тиску). Холінергічна кропив'янка доволі часто перебігає на фоні симптомів збудження парасимпатичної нервової системи (гіперсалівація, пронос, брадикардія).

12. Як довго триває захворювання (гостра кропив'янка – до 6 тижнів, хронічна – більше 6 тижнів).

13. Як довго зберігаються елементи висипу, чи супроводжуються вони сверблячкою або печінням (при кропив'янці висип зберігається до 24 годин та супроводжується вираженою сверблячкою).

14. Як зникають елементи висипу – безслідно або залишають вогнища пігментації (для кропив'янки характерне безслідне зникнення пухирів; вогнища пігментації більш характерні для уртикарного васкуліту або інших уражень шкіри).

15. Чи спостерігаються в перебігу захворювання так звані «світлі проміжки», яким терміном?

16. Чи були в анамнезі ускладнення після вакцинації (більш характерно для сироваткової хвороби).

17. Чи спостерігається сезонність захворювання (більш характерно для кропив'янки при наявності сенсibiliзації до пилоквих алергенів).

При аналізі цих питань можливо запідозрити винний алерген та визначити подальшу схему обстеження.

Фізикальне обстеження пацієнта:

При клінічному обстеженні хворого можливо виявити причини кропив'янки або системні симптоми, що супроводжують кропив'янку.

Потрібно пам'ятати, що в зв'язку з сверблячкою, можливо спостерігати екскоріації або вторинне інфікування шкіри. Холінергічний варіант кропив'янки часто супроводжується головним болем, почервонінням обличчя, гіперсалівацією.

При огляді шкірних покривів треба звернути увагу на:

- *колір* (блідість шкіри, жовтуватість), наявність первинних (плями, папули, пухирці) та вторинних (екскоріації, лущення, пігментація) елементів висипу.

- *характер висипань*: (при кропив'янці основним елементом висипу є пухир. Пухирі можуть бути червоними, рожевими або білими, частіше вони мають рожевий колір, іноді з білуватим відтінком в центрі. Спочатку пухирі мають блідо-рожевий колір, а потім можуть ставати порцеляново-білими.

- *локалізацію висипань*: (відкриті чи закриті ділянки шкіри, місця тертя одягом). Частіше висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках, у тому числі в області долонь та підшов, рідше – на обличчі; інколи висип поширюється на весь шкірний покрив. Пухирі можуть бути множинними або одиничними, однак

схильності до їх симетричного розташування не спостерігається. В місцях найбільшого тертя одягу або частин тіла друг об друга (сідниці, поперекова область, плечі, стегна), пухирі мають тенденцію до злиття. При сонячній кропив'янці висип міститься на відкритих ділянках шкіри.

-розмір пухирів, наявність ореолу біля пухирів: (для холінергічної кропив'янки характерні дрібні (до 1 – 5 мм) пухирі, оточені еритемою; для адренергічної характерна наявність дрібних, сверблячих пухирів, які оточені білим ореолом; для уртикарного дермографізму характерні пухирі лінійної форми)

-для визначення терміну існування пухиря можливо позначення пухиря за допомогою кулькової ручки (обведення контурів) та спостереження за ним протягом 24 годин (при кропив'янці пухир має зникнути)

Після огляду елементів висипу досліджують дермографізм. Для цього твердим тупим предметом проводять по поверхні шкіри (виникнення лінійного пухиря характерно для уртикарного дермографізму; поява сверблячки та наявність зливних уртикарій в місці тертя – «симптом Унні-Дарьє» характерний для системного мастоцитозу). Слід зазначити, що за допомогою дермографізму можливо контролювати адекватність лікування кропив'янки, зокрема дозу антигістамінних препаратів (при адекватній дозі антигістамінних препаратів дермографізм не визначається).

Після огляду шкірних покривів подальше обстеження хворого проводять за загальноприйнятими методами. При наявності хронічної кропив'янки особливу увагу слід приділити виявленню клінічних ознак хронічних захворювань, аутоімунних процесів, наявності вогнищ інфекції, грибкових уражень, ендокринопатій. Потрібно звертати увагу на можливі клінічні ознаки імуннокомплексного ушкодження тканин (артрити, лімфаденопатія, гепатомегалія), елементи пурпурного висипу, які більше притаманні сироватковій хворобі або уртикарному васкуліту.

Після об'єктивного обстеження хворого для з'ясування причини виникнення кропив'янки проводиться лабораторне обстеження. Вибір діагностичних тестів залежить від даних анамнезу та об'єктивного обстеження. Необхідно пам'ятати, що проведення лабораторних тестів в повному обсягу не є доцільним. Тому лабораторні обстеження можливо поділити на два рівня: обов'язкові загальноклінічні аналізи, інструментальні методи дослідження та діагностичні тести в залежності від клінічної форми кропив'янки.

Обов'язкові лабораторні дослідження:

-загальний аналіз крові

-загальний аналіз сечі

-біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний та -прямий, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина, глюкоза крові)

- імунологічне дослідження крові (рівень Т- та В-лімфоцитів; ЦК; IgM, IgG, IgA, IgE загальний та IgE специфічні, гемолітична активність комплексу СН50)
- дослідження на RW, ВІЛ-інфекцію
- виявлення маркерів гепатиту В та С, HBs-Ag
- ревмопроби (АСЛ-О, СРБ, РФ)
- дослідження калу на дисбактеріоз, яйця глистів
- бактеріологічне дослідження мазків з порожнини носу, ротоглотки

Обов'язкові інструментальні дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини
- ФГДС
- дуоденальне зондування з посівом жовчі

Алергологічні обстеження:

- алергологічний анамнез
- ведення харчового щоденника
- специфічна діагностика з побутовими, епідермальними, пилковими алергенами; при наявності – з інфекційними (грибковими) алергенами.

Данні, отримані в результаті цих досліджень дозволяють запідозрити кропив'янку. При недостатній інформації або для визначення клінічної форми кропив'янки слід застосувати детальне лабораторне обстеження та діагностичні тести.

Додаткові лабораторні обстеження :

- посів крові на стерильність
- рівень С2, С4 компонентів комплексу
- виявлення онкомаркерів
- дослідження крові на ревмопроби (кріопреципитіни, антинуклеарні антитіла, антитіла до ds-ДНК та ін.)
- оцінка функції щитоподібно залози (дослідження рівня ТТГ, Т4, тиреоїд-специфічних антитіл: до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну)
- тест толерантності до глюкози
- паразитологічне дослідження: виявлення антитіл до токсокари, опісторхису, трихінели, мікоплазми
- імунологічні дослідження крові на наявність антитіл до вірусів герпесу, Епштейна-Барра, цитомегаловірусу та ін.
- рентгенологічні дослідження кісток та хребта
- УЗД органів малого тазу
- дослідження пунктату кісткового мозку
- біопсія лімфатичних вузлів

Додаткове інструментальне дослідження:

- велоергометрія (для діагностики холінергічної кропив'янки)

Консультації інших спеціалістів: гінеколога, уролога, гастроентеролога, ревматолога, дерматолога, ендокринолога.

Додаткові методи дослідження слід використовувати при хронічній кропив'янці або при кропив'янці, що спричинена впливом фізичних чинників.

Правила проведення діагностичних провокаційних тестів.

Діагностичні провокаційні тести проводять для верифікації діагнозу або з метою диференціальної діагностики форми кропив'янки.

Тести проводяться в маніпуляційному кабінеті, або в кабінеті, який оснащений протишоковим набором. Призначає діагностичні тести та слідкує за їх виконанням лікар-алерголог; тести виконує медична сестра. Перед проведенням тесту за 2 тижні хворому слід припинити вживання антигістамінних препаратів. На шкірі у хворого позначається місце, де проводиться тест; характер тесту та час проведення занотовуються в історію хвороби. Після виконання тесту хворий протягом 30 – 40 хвилин знаходиться під наглядом лікаря, який проводить оцінку тесту (позитивний або негативний). Якщо оцінка тесту проводиться протягом більш тривалого часу, місце проведення маркують ручкою та попереджають хворого, про те, що протягом зазначеного терміну він показує лікарю або медсестрі місце проведення тесту кожну годину. Більш детальніше оцінка тесту наводиться в таблиці та в опису відповідних клінічних форм кропив'янки.

Діагностичні тести, які застосовуються для діагностики кропив'янки:

Вид кропив'янки	Техніка виконання тесту	Оцінка
Уртикарний дермографізм	Подразнення шкіри передпліччя шпателем.	Поява пухиря лінійної форми протягом 5 – 10 хв.
Кропив'янка внаслідок тиску	1.Ходіння протягом 20 хв. з вантажем 6 - 7 кг, підвішеним на плечі; 2.Аплікація вантажів (500; 1000; 1500 г/см ²) на 10 хвилин (тести виконуються на спині, передній та задній поверхні стегон)	Поява гіперемії, пухиря, печії. Оцінка тесту проводиться протягом 30 хв. (негайна форма); 3 – 6 – 24 години (спадкова форма)
	1. Прикладання кубика льоду на передпліччя протягом 15-20 хв., при неефективності – занурення кистей рук в	Виникнення уртикарій та/або набряку протягом 10 – 20 хв.

Холодова	<p>прохолодну воду (+10⁰С) протягом 10 хвилин.</p> <p>2. Виконання фізичних вправ протягом 15 хв. на холоді (+4⁰С), при підозрі на холінергічну кропив'янку, спричинену впливом холоду</p> <p>3. Загальне охолодження (перебування в холодній кімнаті при +4⁰С без одягу протягом 10-20 хвилин) при діагностиці системної холодової кропив'янки.</p> <p>4. Охолодження венозної крові: після отримання плазми або сироватки її охолоджують при 4-5⁰С протягом декілька годин (тест на наявність кріоглобулінів)</p>	<p>При спадковій формі характерно поява плям або пухирців (не уртикарій); характерна також відсутність сверблячки</p> <p>При наявності кріоглобулінів після охолодження спостерігаються преципітати, які зникають після зігрівання при кімнатній температурі.</p>
Сонячна	Опромінення шкіри ультрафіолетовими променями при довжині хвилі 300 нм. Протягом 5 хв.	Поява сверблячки та гіперемії шкіри протягом 2 – 3 хв.
Обмежена теплова кропив'янка	Передпліччя хворого опускають в теплу воду температурою +43⁰С на 5 хвилин або прикладають колбу з гарячою водою (50⁰С) на 5 хвилин.	Поява пухиря протягом 5 хвилин характерно для негайної форми; протягом 5 – 6 годин - для уповільненої (спадкової) форми.
Аквагенна	Прикладання до передпліччя водного компресу (35⁰С на 30 хв.)	Поява уртикарій протягом 20 хв.
Холінергічна	1. Фармакологічні шкірні тести: підшкірне введення розчину метахоліну (50 мг) або 0,01 мл 1% розчину нікотинової кислоти.	Поява пухирів та сверблячки протягом 30 хв. (позитивні лише у 30 % хворих)

	2.Занурення в гарячу ванну до 42°C на 10 – 20 хв. для підвищення температури тіла на 0,7°C 3.Фізичні вправи до з'явлення потовиділення: інтенсивна хода до 30 хв.; біг на місці 5 – 15 хв.	Поява характерних висипань протягом 5 – 30 хв. Поява характерних висипань протягом 5 – 30 хв.
Вібраційна	Прикладання до передпліччя лабораторного вібратора (при його відсутності - апарату для вібраційного масажу або автомасажеру) на 5 хв.	Поява уртикарій протягом 5 – 10 хв. Контроль тесту проводиться протягом 5 годин.
Адренергічна	Підшкірне введення 0,1% розчину адреналіну.	Поява уртикарних елементів висипу, які оточені блідим ореолом спазмованої шкіри

При постановці діагнозу кропив'янки, що спричинена впливом фізичних чинників, слід враховувати той факт, що деякі її форми можуть бути вторинними та перебігати на фоні інших захворювань.

Диференційна діагностика кропив'янки та захворювань, які супроводжуються уртикарними елементами висипу:

Пухирі можуть бути, як перехідний або супутній елемент висипу при інших дерматозах. До таких захворювань відносяться:

- медикаментозна токсидермія;
- папульозна кропив'янка (як варіант паразитарних дерматозів);
- уртикарний васкуліт;
- сироваткова хвороба;
- герпетиформний дерматоз Дюринга;
- синдром Макла – Уельса;
- мастоцитоз;

Токсидермія, викликана вживанням медикаментів: найчастіше спостерігається при застосуванні антибіотиків, сульфаніламідних препаратів, новокаїну, аміназину, барбітуратів та ін. Характеризується важким перебігом захворювання, наявністю разом з пухирями інших елементів висипу (істинний поліморфізм), термін існування яких перевищує 24 години; присутність бульозних

та геморагічних елементів висипу слугує показником для призначення кортикостероїдів. Діагностика токсидермії здійснюється за даними анамнезу (вживання медикаментів), поліморфізму висипу, даних лабораторного обстеження (еозинофілія, токсогенна зернистість нейтрофілів, лейкоцитоз, висока ШОЕ).

Папульозна кропив'янка: є варіантом паразитарних дерматозів та обумовлена гіперчутливістю до слини жалких комах (комахи, блохи, воші, гедзі, клопи, кліщі та ін.). Клінічно характеризується з'явленням еритематозних, сильно сверблячих папул різного діаметру, переважно на відкритих ділянках шкіри. В центрі елементів висипу спостерігається крапкова геморагія, серозна або кров'яниста скоринка, пухирець (слід укусу). Також характерний поліморфізм висипу та тривале існування (більше 24 годин).

При проведенні діагностики слід враховувати анамнез захворювання (пора року, знаходження в ендемічному районі, виникнення висипу в певний час, місце роботи, контакт з тваринами, птахами), характерну локалізацію та поліморфізм висипу.

Ознаки	Кропив'янка	Папульозна кропив'янка
<i>Анамнез</i>	<i>Контакт з алергенами</i>	<i>Укуси комах, перебування ендемічному районі</i>
<i>Патогенез</i>	<i>Дегрануляція опасистих клітин</i>	<i>Ушкодження судин отрутою комах</i>
<i>Локалізація висипу</i>	<i>Висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.</i>	<i>Переважно на відкритих ділянках шкіри</i>
<i>Характеристика висипу</i>	<i>Пухир (urtica)</i>	<i>Поліморфізм висипу; еритематозні папули різного діаметру, в центрі спостерігається крапкова геморагія, серозна або кров'яниста скоринка, пухирець (слід укусу)</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	<i>Виражена</i>	<i>Виражена</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин Зникають безслідно</i>	<i>Більше 24 годин</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Еозинофілія</i>	<i>-Підвищення ШОЕ, - підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів</i>

Уртикарний васкуліт: характеризується ураженням дрібних судин, тривалим зберіганням елементів висипу (більше 24 годин), які супроводжуються болем та гіперпігментацією. Клінічно характеризується тривалим зберіганням елементів висипу з інфільтрацією та гіперпігментацією шкіри; на висоті захворювання спостерігається поліморфізм висипу (наявність петехій, пухирів з геморагічним вмістом); характерні системні прояви (артралгії, абдомінальний синдром, астматичний напад, кон'юнктивіт). Після зникнення пухирів залишається пурпура та пігментація.

При діагностиці уртикарного васкуліту звертають увагу на симетричне розташування висипу, переважно на розгинаючих поверхнях верхніх та нижніх кінцівок, сідниць, навколо крупних суглобів; тривалий перебіг захворювання; зміни гематологічних та імунологічних показників (підвищення ШОЕ, гіпокомplementемія, зниження СН50, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів).

Ознаки	<i>Кропив'янка</i>	Уртикарний васкуліт
<i>Патогенез</i>	Дегрануляція опасистих клітин	<i>Ушкодження судин імунними комплексами</i>
<i>Локалізація висипу</i>	Схильності до симетричного розташування не спостерігається. Частіше висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.	<i>Симетрично; переважно на розгинаючих поверхнях верхніх та нижніх кінцівок, сідниць, навколо крупних суглобів</i>
<i>Характеристика висипу</i>	Пухир (urtica)	<i>Поліморфізм, (наявність петехій, пухирів з геморагічним вмістом, пігментація)</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	Виражена	<i>Відсутня</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин</i> Зникають безслідно	<i>Більше 24 годин</i> <i>Залишається</i> <i>гіперпігментація</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Еозинофілія</i>	<i>-Підвищення ШОЕ, -гіпокомplementемія, -зниження СН50, -підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів</i>

Сироваткова хвороба: виникає після введення білкових препаратів; клінічно характеризується наявністю кропив'янки, артралгіями, лихоманкою, лімфаденопатією. Діагноз встановлюється по даних анамнезу,

Та лабораторних тестів (високі показники гемолітичної активності комплекменту, циркулюючих імунних комплексів).

Ознаки	Кропив'янка	Сироваткова хвороба
<i>Анамнез</i>	<i>Вживання харчових продуктів, медикаментів</i>	<i>Введення вакцин, сироваток</i>
<i>Патогенез</i>	<i>Дегрануляція опасистих клітин</i>	<i>Ушкодження судин імунними комплексами</i>
<i>Локалізація висипу</i>	<i>Висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.</i>	<i>Симетрично; переважно на розгинаючих поверхнях верхніх та нижніх кінцівок, навколо крупних суглобів</i>
<i>Характеристика висипу</i>	<i>Пухир (urtica)</i>	<i>Пухир (urtica)</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	<i>Виражена</i>	<i>Виражена</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин</i>	<i>Більше 24 годин</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Лімфоцитоз, Еозинофілія</i>	<i>-Підвищення ШОЕ, - підвищення СН50, - високий рівень циркулюючих імунних комплексів</i>

Герпетиформний дерматоз Дюринга: рідкісне доброякісне рецидивуюче захворювання, яке характеризується появою дрібних пухирців. Патогенез захворювання обумовлений ентеропатією (порушенням процесів всмоктування) та підвищеною чутливістю до глютену.

Клінічно характеризується істинним поліморфізмом висипу, наявністю дрібних пухирців з серозним вмістом, вираженою сверблячкою, печією, болем в місцях висипу. Слід зазначити, що на початку захворювання спостерігається з'явлення еритематозних плям або уртикарій; в подальшому по краях елементів висипу з'

являються групи пухирців з серозним вмістом або великі пухирі діаметром до 2 – 3 см., після зникнення яких залишаються вогнища пігментації.

Діагноз встановлюють на основі характерного висипу та локалізації (розгинаючих поверхнях кінцівок, спині, животі, сідницях), гістологічному дослідженні (еозинофілія в мазках – відбитках); інколи використовують пробу Ядассона з препаратами йоду (накладають компрес з 20% розчином йодиду калію на 24 години, потім реєструють появу еритеми та групи герпетиформних пухирців).

Ознаки	Кропив'янка	Дерматоз Дюринга
<i>Анамнез</i>	<i>Вживання харчових продуктів, медикаментів</i>	<i>Вживання продуктів, що містять глютен</i>
<i>Патогенез</i>	<i>Дегрануляція опасистих клітин</i>	<i>Ентеропатії (синдром мальабсорбції)</i>
<i>Локалізація висипу</i>	<i>Висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.</i>	<i>Переважає на розгинаючих поверхнях кінцівок, спині, животі, сідницях</i>
<i>Характеристика висипу</i>	<i>Пухир (urtica)</i>	<i>Пухирі, еритематозні плями, герпетиформні пухирці</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	<i>Виразена</i>	<i>Виразена, спостерігається біль</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин</i>	<i>Більше 24 годин, залишається пігментація</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Лімфоцитоз, Еозинофілія в периферійної крові</i>	<i>-Підвищення ШОЕ, - підвищення СН50, еозинофілія у мазках - відбитках</i>

Мастоцитоз: захворювання, яке характеризується проліферацією опасистих клітин та їх дегрануляцією; в процесі уражаються шкіра, кістки,

внутрішні органи. Клінічно характеризується вираженою сверблячкою, гіперемією та появою пухирів або папул коричнево – рожевого кольору після гарячої ванни або душу, сильного розтирання шкіри рушником, мочалкою. Можуть спостерігатися системні прояви (головний біль, задишка, напади гіпотонії, пронос).

Діагноз встановлюють на підставі анамнезу (сверблячка, гіперемія, висип в місці подразнення), характеристики та локалізації висипу (переважно симетрично розташовані на тулубі та кінцівках плямисто-папульозні елементи, з розмитими краями), позитивної проби Унні – Дар'є (виникнення гіперемії, сверблячки, пухиря після подразнення шкіри), лабораторних показників (визначення в сечі 4-імідазолецетової кислоти).

Ознаки	Кропив'янка	Мастоцитоз
<i>Патогенез</i>	<i>Дегрануляція опасистих клітин</i>	<i>Проліферація опасистих клітин</i>
<i>Локалізація висипу</i>	<i>Не симетрично. Частіше висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.</i>	<i>Симетрично; переважно на проксимальних відділах кінцівок, тулубі.</i>
<i>Характеристика висипу</i>	<i>Пухир (urtica) з чіткими краями</i>	<i>Плямисто- папульозні елементи, коричнево-рожевого кольору, з розмитими краями</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	<i>Виражена</i>	<i>Виражена</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин Зникають безслідно</i>	<i>Більше 24 годин Залишається гіперпігментація</i>
<i>Проба Унни- Дарьє</i>	<i>Позитивна тільки при уртикарному дермографізмі (відсутня сверблячка)</i>	<i>Позитивна (гіперемія, виражена сверблячка)</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Еозинофілія</i>	<i>Виражена базофілія</i>

Синдром Макла – Уельса: спадкове захворювання, яке характеризується уртикарним висипом, відсутністю сверблячки, розвитком артритів, прогресуючою глухотою, розвитком амілоїдозу. Діагноз встановлюється на підставі характерної клінічної картини та даних лабораторного обстеження (висока ШОЕ, лейкоцитоз, високий рівень IgA, IgG).

Ознаки	Кропив'янка	Синдром Макла - Уельса
<i>Анамнез</i>	<i>Не пов'язане з спадковістю</i>	<i>Зв'язане з спадковістю</i>
<i>Патогенез</i>	<i>Дегрануляція опасистих клітин</i>	<i>Розвиток амілоїдозу</i>
<i>Локалізація висипу</i>	<i>Висип локалізується на шкірі тулуба та кінцівках (у тому числі в області долонь та підшов), рідше – на обличчі.</i>	<i>Не має чіткої локалізації</i>
<i>Характеристика висипу</i>	<i>Пухир (urtica)</i>	<i>Пухир (urtica)</i>
<i>Наявність сверблячки</i>	<i>Виражена</i>	<i>Відсутня</i>
<i>Ураження інших органів</i>	<i>Не спостерігається (за винятком набряку Квінке)</i>	<i>Ураження гомілковостопних, колінних, променевоzap'ясткових суглобів; амілоїдоз нирок, прогресуюча глухота.</i>
<i>Термін зберігання висипу</i>	<i>До 24 годин</i>	<i>Більше 24 годин, залишається пігментація</i>
<i>Зміни лабораторних показників</i>	<i>Лімфоцитоз, Еозинофілія в периферійної крові</i>	<i>Висока ШОЕ, лейкоцитоз, високий рівень IgA, IgG.</i>

Особливості диференціальної діагностики кропив'янки та ангіоневроїчного набряку.

Актуальність даної теми обумовлена необхідністю проведення диференціальної діагностики даних захворювань, об'єднаних схожою клінічною картиною, але які мають різний патогенез, з метою створення алгоритмів лікування.

Набряк Квінке чи гігантська кропивниця є однією з форм гострої кропив'янки. Тому, ми вважаємо, що для виключення плутанини в назвах, терміном «набряк Квінке» варто позначати алергійний набряк, або гігантську кропив'янку, а терміном «ангіоневротичний набряк» позначати захворювання, зв'язані з неадекватним посиленням активації системи комплементу. Така необхідність викликана тим, що на даний момент між механізмами розвитку кропивниці і набряку Квінке немає істотної різниці, а в 46 – 49% випадків відзначений їхній спільний розвиток; ангіоневротичний набряк же є самостійним захворюванням, що відрізняється за патогенезом від кропив'янки. До того ж, тактика лікування при ангіоневротичному набряку істотно відрізняється від такої при алергійному набряку і кропив'янці, що підкреслює необхідність проведення диференціальної діагностики цих захворювань.

Ангіоневротичний набряк – захворювання, що проявляється у вигляді рецидивуючих набряків обличчя, тулуба, кінцівок, слизових оболонок дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, уrogenітального тракту, обумовлений гіперактивацією системи комплементу. Описаний В. Ослером у 1888 році.

Виділяють наступні варіанти ангионевротичного набряку:

Спадковий ангіоневротичний набряк – обумовлений генетично-детермінованим дефектом C1-інгібітору з аутомно-домінантним типом успадкування.

Набутий ангіоневротичний набряк – обумовлений зниженням кількості C1-інгібітору за рахунок активації системи комплементу при імунокомплексній патології.

Механізм розвитку ангіоневротичного набряку обумовлений активацією системи комплементу за класичним шляхом (за рахунок зниження кількості C1-інгібітору), що призводить до активації кінінової системи з наступним розвитком набряку.

Механізм розвитку алергійного набряку зв'язаний з алергійною реакцією I типу, що розвивається при впливі алергену з подальшою дегрануляцією опасистих клітин і звільненням медіаторів алергії (переважно гістаміну).

Така принципова розбіжність патологічних механізмів обумовлює різну тактику лікування хворих, однак варто пам'ятати, що схожість клінічної картини приводить до помилок у постановці діагнозу, тому що хворі з різними видами набряку чи кропив'янки попадають на прийом до лікаря – алерголога.

Варто також пам'ятати, що набутий ангіоневротичний набряк може спостерігатися при наступних захворюваннях: лімфосаркомі, хронічній лімфоцитарній лейкемії, макроглобулінемії, аутоімунних захворюваннях, кріоглобулінемії.

Алергійний набряк спостерігається при контакті з алергенами (найчастіше медикаментами, харчовими продуктами).

Диференціальна діагностика алергічного та спадкового ангіоневротичного набряку проводиться на наступних етапах:

Анамнез захворювання:

Ознака	Спадковий ангіоневротичний набряк	Алергійний набряк
Характер захворювання	Сімейний, спадковий	Алергійні захворювання в анамнезі
Вік	Частіше в дитячому віці (8 – 10 років) Характерне посилення захворювання в період статевого дозрівання	Частіше у дорослих Не характерно
Анамнез захворювання	Характерна відсутність ефекту від проведеної терапії	Позитивний ефект від проведеної терапії
Провокуючі фактори	Чіткий зв'язок із травмами, фізичною перенапругою, психоемоційним стресом, та ін.	Контакт з алергенами, частіше медикаментозними чи харчовими

Провокуючі фактори при спадковому ангіоневротичному набряку: травма, тонзилектомія, ендотрахеальні маніпуляції, фізична перенапруга, менструація, вагітність, емоційний шок, тривога, стрес.

Клінічна картина

Основним клінічним симптомом є рецидивуючий набряк шкіри і слизових оболонок без ознак запалення.

Характерна локалізація САО: кінцівки, обличчя, слизова оболонка, шлунково-кишковий тракт, глотка, гортань.

Характерна локалізація алергійного набряку: голова, шия, кисті рук, ступні ніг, зовнішні статеві органи.

Клінічні особливості ангіоневротичного набряку:

- обмеженість по площі;
- щільна консистенція;
- білувате забарвлення;
- безболісність,
- абдомінальний синдром;
- відсутність сверблячки;
- не супроводжується кропивницею,
- початок захворювання поступове;

- розвивається на протязі 4 – 6 годин,
- зберігається на протязі 24 – 48 годин;
- повне розсмоктування через 72 години.

Характерний чіткий зв'язок із травмами, фізичним зусиллям, психоемоційним стресом.

Клінічний перебіг

Ознаки	Спадковий ангіоневротичний набряк	Алергійний набряк
Локалізація	Кінцівки, обличчя, слизова оболонка, шлунково-кишковий тракт, глотка, гортань.	Голова, шия, кисті рук, ступні ніг, зовнішні статеві органи.
Характер розвитку	Уповільнений (протягом 4-6 годин, зникнення через 72 години)	Швидкий (від декількох хвилин до декількох годин)
Передвісники	Висипання по типу кільцеподібної еритеми, слабкість, відчуття печії на шкірі	Не характерні
Клінічна характеристика	щільна консистенція; білувате забарвлення; безболісність, абдомінальний синдром; відсутність сверблячки; не супроводжуються кропивницею	Блідо-рожевий чи гіперемований, ризоманітної консистенції, супроводжується кропивницею.

Диференціально-діагностичні ознаки спадкового ангіоневротичного та алергічного набряку

Ознаки	Спадковий ангіоневротичний набряк	Алергійний набряк
Початок захворювання	Переважно в дитячому віці	Частіше у дорослих

Спадковість	За аутосомно-домінантним типом. В анамнезі випадки летального результату від набряку гортані	У 30-40% відзначаються алергійні захворювання
Провокуючі фактори	Мікротравма, поранення, оперативні втручання, психоемоційні навантаження	Різні алергени (медикаментозні, харчові, пилкові)
Швидкість розвитку набряку, його тривалість	Протягом декількох годин, триває до 48 – 72 годин	Виникає на протязь від декількох хвилин до години, триває 24 години і більш
Передвісники	Висипання за типом кільцеподібної еритеми, почуття печіння	Не характерні У деяких випадках спостерігається сверблячка
Кропив'янка	Відсутня	Спостерігається
Локалізація	Частіше верхні дихальні шляхи, харчовий канал	Частіше обличчя, шия. Зовнішні статеві органи
Характеристика набряку	Блідий, дуже щільний, обмежений по площі	Блідого або блідо-рожевого забарвлення, різної консистенції та розмірів
Перебіг захворювання	Тривалі ремісії; часті безупинні атаки	Загострення захворювання залежить від контакту з алергеном
Антигістамінні препарати	Неефективні	Ефективні
Рівень С2, С4 компонентів комплементу	Знижений	Нормальний
Прогноз	Несприятливий	Сприятливий

Лікування кропив'янки.

Лікування кропив'янки визначається етіологічними факторами, патогенетичними механізмами та фазою процесу. За звичай хворі звертаються до лікаря при загостренні захворювання. При будь-якому варіанті кропив'янки найбільш ефективною буде етіотропна та патогенетична терапія.

Основні принципи лікування кропив'янки :

- усунення причин захворювання ;
- симптоматична терапія;
- базисна терапія та профілактика загострень захворювання;
- лікування супутніх захворювань.

План лікування хворого на кропив'янку включає такі основні моменти:

- гіпоалергенна дієта;
- елімінація алергену або тригерного фактору;
- адреностимулятори для невідкладної допомоги;
- блокатори H1 гістамінових рецепторів;
- глюкокортикостероїди для системного застосування при тяжкому перебігу;
- дезінтоксикаційна терапія;
- стабілізатори мембран опасистих клітин;
- симптоматична терапія виявленої супутньої патології;
- особливості застосування окремих препаратів комплексному лікуванні при окремих видах кропив'янки.

Етіотропне лікування хворих зводиться до елімінації алергенів та тригерних факторів та призначення гіпоалергенної дієти. Як правило, перед початком лікування, проводиться елімінаційний тест який складається з виключення медикаментозної терапії та голодування. Елімінаційний тест проводиться в стаціонарі. Наводимо опис голодування та гіпоалергенної дієти згідно В.І.Пицького та співавт.(1999) та Г.М.Дранніка (1999). Голодування призначають зокрема при підозрі на медикаментозний або харчовий генез кропив'янки на протязі 1-3 днів з прийомом 1,5 л води на добу. При цьому проводяться очисні клізми (2 рази на день) на протязі 3 днів та дворазовий душ. Перед голодуванням призначається однократно сольове проносне (наприклад карловарська сіль - 1 ст. ложка на 1/2 стакану води кімнатної температури, або магнію сульфат - 30 г на 1/2 стакану теплої води). Але існують протипоказання до призначення голодування. Вони поділяються на абсолютні та відносні.

Абсолютні протипоказання до призначення голодування:

- туберкульоз у стадії загострення;
- захворювання крові;
- септичний стан;
- злоякісні пухлини.

Відносні протипоказання до призначення голодування:

■ супутні гострі запальні процеси (пневмонія, гнійний обструктивний бронхіт, ангіни, ОРВІ та ін.)

- недостатність кровообігу, ниркова недостатність, захворювання ендокринної, гепатобіліарної системи в стадії декомпенсації;
- загострення психічних захворювань;
- вагітність та період лактації;
- гормональна залежність.

При позитивному елімінаційному тесті та підозрою на харчову алергію, ставиться мета з'ясувати алерген, який викликав кропив'янку. Тому харчування хворого починається з одного виду продукту, який приймається натщесерце у кількості 100 г і далі по 200 г 4 рази на день на протязі 2 діб. Через кожні 2 дні до раніше призначеного продукту додається новий (у чистому вигляді) на дві доби, при цьому кожен ранок натщесерце проводиться провокаційний пероральний тест із новим продуктом. Починають дієту, як правило, з овочей, наприклад з картоплі, потім через 2 доби додають моркву, далі - молочні продукти, хлібні вироби, яловичина, курка або яйце, в останню чергу досліджуються ті продукти, які обумовили загострення захворювання (з анамнезу) (наприклад риба, малина, кава та ін.). Якщо у хворого з'являються свіжі висипання у вигляді пухирів після прийому якого-небудь продукту - це підтверджує етіологічну значимість цього продукту у розвитку кропив'янки. В цей день призначається голодування, очищувальні клізми (без призначення медикаментів) та 1,5 літри води на добу. При алергічній кропив'янці в стаціонарі підбираються 7 - 8 харчових продуктів, а інші, за тим же принципом в амбулаторних умовах. Амбулаторно при розширенні дієти нові харчові продукти вводяться не частіше, ніж 1 раз на 3 дні. Обов'язково при цьому ведеться "харчовий" щоденник, де відмічається зміна стану хворого при введенні нових продуктів, та стан після кожного прийому їжі. З метою попередження рецидивів захворювання при з'ясуванні алергії до харчових продуктів, хворому рекомендується виключення з їжі цих продуктів, а також продуктів, які мають з ним перехресні антигенні властивості.

При підозрі на медикаментозний генез кропив'янки призначається голодування на 1-3 доби, дається сольове проносне (один раз, прийом води до 2 л на добу, очищувальні клізми (двічі на день) на протязі 3 днів та душ 2 рази на день. При цьому відміняється медикаментозна планова терапія. Хворому з медикаментозною алергією на все життя забороняється прийом "винних" препаратів та інших сполук, які мають з ними перехресні антигенні властивості. У хворих на кропив'янку, де безпосередньою причиною захворювання є ненаркотичні анагетіки та нестероїдні протизапальні, що мають з ними перехресні властивості, етіотропна терапія зводиться до елімінації цих препаратів (аналгін, пенталгін, баралгін, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, седалгін, аскофен, бутадіон, бруфен, ібупрофен, вольтарен, індометацин, метиндол, пресоцил та ін.), а також продуктів, які вміщують саліцилати - малина, полуниця, виноград, яблука, вишня, персики, абрикоси, сливи, помідори, кортопля, огірки; харчових продуктів та ліків, які мають харчові барвники - газовані води, вітчина, карамель, таблетки у кольорових облатках та ін. Слід мати на увазі, що у хворих, з непереносністю ненаркотичних анагетиків та нестероїдних протизапальних препаратів часто мають місце перехресні реакції із штучним харчовими добавками. Сучасна

промисловість найчастіше застосовує: тартразин, метабисульфат, глутамат натрію, бензойну кислоту. При виготовленні багатьох сирів, маргаринів, гірчиці, консервованих продуктів часто застосовуються саліцилати, тому перераховані продукти також потрібно виключити із раціону хворих.

Хворим на кропив'янку на період лікування рекомендується загальна неспецифічна гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо.

При цьому рекомендується виключити із раціону:

1. Цитрусові (апельсини, мандарини, лимони, грейпфрути та ін.).
 2. Горіхи (фундук, мигдаль, арахіс та ін.).
 3. Рибу та рибні продукти (свіжу та солону рибу, рибні бульйони, консерви з риби, ікру та ін.).
 4. Птицю (гуску, качку, індичку та ін.) та вироби з них.
 5. Шоколад та шоколадні вироби.
 6. Каву.
 7. Копчені вироби.
 8. Оцет, гірчицю, майонез та інші спеції.
 9. Хрін, редиску, баклажани.
 10. Гриби.
 11. Яйця.
 12. Молоко цільне.
 13. Полуницю, диню, ананас.
 14. Вироби із здобного тіста.
 15. Мед.
 16. Категорично забороняється вживати алкогольні напої.
- В їжу можна застосовувати:
1. М'ясо яловиче нежирне, відварне.
 2. Супи: круп'яні, овочеві (на вторинному яловичому бульйоні, вегетаріанські).
 3. Масло вершкове, оливкове, соняшникове.
 4. Картоплю відварну.
 5. Каші: гречану, геркулесову, рисову.
 6. Молочнокислі продукти - одноденні (сир, кефір).
 7. Огірки свіжі, петрушку, кріп.
 8. Яблука печені, кавуни.
 9. Чай.
 10. Цукор.
 11. Компоти з яблук, слив, смородини, вишні, сухофруктів.
 12. Білий нездобний хліб.

Енергетична цінність добового раціону не повинна перевищувати 2800 ккал (150 г білків, 200 г вуглеводів, 150 г жирів).

При підозрі на генез кропив'янки побутового або пилкового походження проведення елімінаційної терапії набагато складніший. Тому, у гострому періоді

хворого госпіталізують, з подальшим (у фазі ремісії) проведенням специфічної імунотерапії "винними" алергенами.

Патогенетична терапія.

Медикаментозна терапія.

При тяжкому перебігу кропив'янки та у гострому періоді (особливо при анафілактичних реакціях) лікування проводиться як при анафілактичному шоці.

Лікування анафілактичного шоку повинно бути розпочато негайно. Інтенсивну терапію починають там, де у хворого виник шок, і тільки після виведення із критичного стану або, навпаки, при відсутності ефекту може стати питання про переведення хворого у відділення інтенсивної терапії (реанімації). Об'єм допомоги хворому включає ряд послідовних, обов'язкових мір.

1. Припинити введення медикаменту, або алергену, які викликали анафілактичний шок.

2. Хворого покласти, повернути голову обличчям в бік, дещо висунути нижню щелепу, щоб не відбулося асфіксії рвотними масами або збільшеним набряклим язиком, язик зафіксувати.

3. Якщо анафілактичний шок - це результат введення медикаменту, або алергену в кінцівку, необхідно накласти джгут проксимальніше місця введення. Джгут залишають приблизно на 25 хвилин. Якщо анафілактичний шок (АШ) - результат жалення комах, треба вилучити жало.

4. Негайно ввести адреналін. Початкову дозу (0,5 - 1 мл гідрохлориду адреналіну 0,1%) бажано ввести внутрішньовенно, але це практично можливо тільки тоді, якщо голка вже знаходиться у вені. В інших випадках у зв'язку з труднощами пошуку вени, яка спалася, щоб не втрачати час, адреналін вводять внутрішньом'язово або підшкірно, після чого додатково внутрішньовенно, вводять 0,1 мл адреналіну в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Рекомендується не вводити в одне місце більш ніж 1 мл адреналіну, так як він має судинозвужуючу дію, тому гальмує власне всмоктування. Краще вводити його по 0,3 - 0,5 мл в різні ділянки тіла кожні 10-15 хвилин до виходу хворого з колаптоїдного стану. Додатково, як засіб боротьби з колапсом рекомендується введення 2 мл кордіаміну. Слід відзначити, що загальна доза адреналіну не повинна перевищувати 2 мл. При загрожуючому життю стані хворого можливе внутрішньосерцеве введення 0,5 мл адреналіну (вводиться в ІУ міжребір'я на 2 см ззовні від лівого краю груднини - в порожнину лівого шлуночка). Реакція на адреналін може бути у хворого ослаблена, як наслідок дихального ацидозу із-за накопичення вуглекислоти, так як фармакологічна активність адреналіну помітно знижується в кислому середовищі. В таких випадках зниження артеріального рСО₂ і відновлення рН до нормальних величин за допомогою механічної вентиляції допомагає відновленню активності адреналіну.

Слід мати на увазі, що при аритміях та лікуванні β-адреноблокаторами адреналін застосовують обережно.

5. Якщо стан хворого не покращується необхідно внутрішньовенні крапельні вливання: 300 мл 5% розчину глюкози добавляють 1-2 мл 0,2% норадреналіну або 1%

розчину мезатону, 125-250 мг гідрокортизону гемісукцинату, або 90-120 мг преднізолону, або 8 мг дексазону, або 8-16 мг дексаметазону. При набряку легень дози глюкокортикостероїдних гормонів слід збільшити. Діуретики при набряку легень, що розвинувся на фоні колаптоїдного стану, протипоказані, так як при втраті плазми в судинному руслі, яке має місце при цьому стані вони додатково її збільшать, що призведе до підсилення гіпотонії. Діуретики при набряку легень можна застосовувати тільки після нормалізації АД.

6. Надлишковий секрет із дихальних шляхів видаляють і проводять оксигенотерапію із швидкістю 6-8 л за хвилину. Стридорозне дихання сигналізує при розвиток загрозової для життя закупорки дихальних шляхів, яка виникає, як наслідок набряку гортані. У цьому випадку негайно проводиться трахеотомія. Якщо самостійне дихання через трахеостому не забезпечує адекватного газообміну, то в трахею вводять трубку з манжеткою, яку приєднують до апарату штучної вентиляції легень.

7. Проводять оксигенотерапію до ліквідації тяжкого стану.

8. В центральну вену вводять катетер для ін'єкцій рідин та ліків. Для відновлення внутрішньосудинного об'єму вливають великі кількості рідини, яка може досягати 3-6 літрів за добу, із швидкістю до 1 літра за годину під контролем сечовиділення. Слід зазначити, що високомолекулярні плазмозамінники негативно впливають на кровообіг в мілких судинах та капілярах, хоча низькомолекулярні декстриани менш ефективні у відношенні збільшення об'єму плазми, так як переходять в інтерстеціальний простір і швидко виділяються нирками, своє основне призначення вони виконують, відновлюючи кровообіг на рівні мікроциркуляції, що покращує перфузію тканин. Окрім цього використовують 0,9% розчин натрію хлориду (500 - 1000 мл), 5% розчин глюкози (1000- 4000 мл), 5% розчин альбуміну (500 - 1000 мл). Для боротьби з ацидозом вводять 100 - 200 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату під контролем рН та вмісту CO₂. Для підтримки серцевої діяльності призначають строфантин, корглікон.

9. Лікування кортикостероїдами продовжують 4-6 діб. Добова доза ГК - 100 мг преднізолону.

10. Антигістамінні препарати краще вводити після відновлення показників гемодинаміки, бо вони самі можуть викликати гіпотензивну дію. Вони не мають миттєвої дії та не являються засобом рятування життя. Їх можна вводити внутрішньовенно, або внутрішньом'язово. У важких випадках вводять кожні 3 -4 години.

11. При бронхоспазмі вводять 10 мл 2,4% розчину еуфіліну внутрішньовенно, повільно. Інколи він викликає зупинку серця, особливо у хворих з дихальним ацидозом.

12. Всі хворі у стані анафілактичного шоку підлягають госпіталізації терміном не менш ніж 1 тиждень. Прогноз при анафілактичному шоку залежить від своєчасної, інтенсивної та адекватної терапії, а також від ступеня сенсibilізації організму. Виведення хворого з гострого стану не означає благополучного завершення патологічного процесу. Пізні алергічні реакції, які відзначаються у 2-5% хворих, які перенесли анафілактичний шок, а також алергічні ускладнення з ураженням життєво

важливих органів і систем організму можуть у подальшому загрозою життю. Вважати результат благополучним можна тільки через 5 - 7 днів після гострої реакції.

При набряку Квінке, який ускладнюється набряком гортані, що погрожує асфіксією показана трахеостомія.

У гострому періоді та при тяжкому перебігу кропив'янки також слід застосовувати системні глюкокортикостероїди: дексаметазон 4-12 мг в/м або в/в, преднізолон 30-90 мг в/м або в/в на потязі доби від 1 до 3 днів.

Блокатори H1 гістамінових рецепторів - основа медикаментозного лікування кропив'янки. Вони особливо ефективні при гострій та хронічній кропив'янці, холінергічній кропив'янці, уртикарному дермографізмі. При уповільненій кропив'янці від здавлювання та при холінергічній - H1-блокатори не ефективні (покращення може давати тільки цетиризин).

Блокатори H1 гістамінових рецепторів I покоління застосовують парентерально у гострому періоді на протязі декількох днів. Потім призначаються блокатори H1 гістамінових рецепторів II покоління строком на 14-28 днів. При необхідності тривалого застосування цих препаратів (при рецидивному перебігу кропив'янки) необхідно змінювати препарат кожні 2-3 тижні.

Виділяють декілька груп блокаторів H1 гістамінових рецепторів I покоління:

(слід зауважити, що не всі наведені препарати є на фармацевтичному ринку України, тому ми наводимо також міжнародну назву цих препаратів)

Блокатори H1 гістамінових рецепторів першого покоління

Групи препаратів	Міжнародна назва	Комерційна назва (в тому числі, як один з активних компонентів інших препаратів)
<u>Етилендіа</u> <u>міни</u>	Хлорпірамін	Супрастин, галопірамін, ант призначається по 0,025 г 2 - 3 рази на добу (максимально до 6 таблеток), або 2% розчин 1-2 мл в/м або в/в;
	Піріламін	Афуріол, Пентусол
	Трипереламін	Пірібензамін
	Мепірамін	
<u>Етаноламіни</u>	Дифенгідрамін	Димедрол, Бенадрил, Бенілін, Банофен, Діабеніл застосовується по 0,025 - 0,05 г 1-3 рази на день, або 1% розчин по 1 або 2 мл в/м або в/в
	Доксиламін	Донорміл
	Карбиноксамін	Рінопронт, Ріновіс, Карбісет
	Фенітолоксамін	

<u>Бензгідрілефіри</u>	Клемастин	Тавегіл- призначається по 1 табл. або 10 мл сиропу вранці та ввечері. У тяжких випадках до 6 табл. або 60 мл сиропу на добу. Парентерально по 2 мг (2 мл) в/м або в/в два рази на добу
<u>Фенотіазіни</u>	Прометазин	Фенегран, піпольфен, діпразин, фентазин, диферган
	Оксомемазин	Оксазин, доксегран, топлексин
	Діметотіазин	Терален
	Тримепразин	
<u>Алкіламіни</u>	Диметілденіум	Феністил, феністил-ретард - по 20-40 крапель 3 рази на день, або табл. по 2,5 мг 2 рази на день; феністил-гель
	Трипролідін	Трифед, актифед, гістафед, актидил
	Дексохлорфенірамін	Нусідекс, поларамін, поларген
	Бромфенірамін	
	Хлорфеніламін	Агістон, анафрил, колдрекс, дизорамін
<u>Хінуклідінові похідні</u>	Квіфенадін	Фенкарол - по 0,025 0,05 3-4 рази на день після їжі
	Секвіфенадін	Бікарфен
<u>Піперазини</u>	Гідроксизин	Атаракс -0,025 - 0,05 г 2-3 рази на добу
	Циннаризін	Стугерон - по 0,025 г 2-3 рази на добу
	Меклізин	Антиверт, Бонін
	Циклізин	
<u>Піперідіни</u>	Ципрогептадін	Перітол - по 4 мг 3 рази на добу, орактин, періактин
	Азатидін	Оптимін, триналін
	Мєбгідролін	діазолін, омерил- по 0,1 - 0,2 г 3 рази на добу;
<u>Інші</u>	Доксепін	Гілекс

Фенотіазіни - ці препарати мають багато побічних ефектів, особливо з боку центральної нервової системи, тому в останні роки не рекомендуються до застосування, як антиалергічні препарати, а терален - має нейролептичну дію і, особливо у дітей, може викликати затримку у психічному розвитку.

Піперазини - для лікування алергічних захворювань, і зокрема, кропив'янки застосовуються лише в окремих випадках, так як мають слабкий зв'язок з Н1 гістаміновими рецепторами.

Основна характеристика фармакологічних ефектів препаратів I покоління:

1. Легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр:
- седативний та снотворний ефект;
- порушують концентрацію уваги та викликають атаксію (ефекти потенціюються алкоголем).

2. Неповністю зв'язуються з H1 гістаміновими рецепторами в терапевтичних дозах.

3. Неселективні до H1 гістамінових рецепторів (активні також у відношенні до холінорецепторів та α -адренорецепторів, що викликає атропіноподібний та кардіоваскулярний ефект).

4. Коротка дія.

5. Стимуляція апетиту, прибавка маси тіла.

6. Кокаїноподібна (місцевоанестезуюча) дія.

7. Викликають дисфункції шлунково-кишкового тракту.

8. Підсилюють дію депресантів центральної нервової системи.

9. Швидко розвивається звикання (тахіфілаксія).

Побічні ефекти блокаторів H1 гістамінових рецепторів I покоління.

1. Седативна та снотворна.

2. Порушення координації.

3. Затримка сечі, тремор, сухість в роті, тахікардія (ефекти атропіну - найбільше виражені у дімедролу, тому його не можна призначати хворим з аденомою простати та глаукомою).

4. Нейротоксична дія (тревога, страх, дезорієнтація, психоз) - найбільше виражена у групи фенотіазинів.

5. Стимуляція центральної нервової системи.

6. Тахіфілаксія (зниження терапевтичної дії при тривалому застосуванні).

Несумісні з:

■ антихолінергічними

■ аналгетиками

■ депресантами ЦНС

■ препаратами для лікування цукрового діабету II типу

■ фенотіазини несумісні з гідрокортизоном

■ алкоголем.

Протипоказання до застосування блокаторів H1 гістамінових рецепторів I покоління:

- робота, що потребує психічної та фізичної активності

- захворювання: бронхіальна астма, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, особливо з пілородуоденальним стенозом

- гіперплазія передміхурової залози

- затримка сечовипускання

- серцево-судинні захворювання

Незважаючи на побічні ефекти H1 антагоністи I покоління залишаються в арсеналі широко вживаних лікарських препаратів. Це пов'язано з великим досвідом

використання цих засобів, а також з побічними ефектами, які в певній ситуації можуть бути корисними (наявність, зокрема, антисеротонінової активності, седативної або місцевоанестезуючої дії) та з наявністю ін'єкційних лікарських форм, які необхідні для лікування гострих та невідкладних алергічних станів. Але, за звичай, препарати I покоління застосовують тільки у гострому періоді захворювання на протязі 1–2 днів.

Препарати II та III покоління.

Всі недоліки препаратів I покоління були усунуті коли з'явились блокатори H1 гістамінових рецепторів II та III покоління. На відміну від препаратів I покоління вони мають більшу спорідненість по відношенню до H1 рецепторів, в терапевтичних дозах майже не блокують рецептори інших фізіологічних медіаторів і не викликають відповідних побічних ефектів та мають тривалу лікувальну дію. Ці препарати не мають (або мають незначний седативний ефект, наприклад астемізол), а їх терапевтична ефективність зберігається при тривалому застосуванні. Таким чином можна виділити основні переваги препаратів II та III покоління перед препаратами I покоління:

- дуже висока специфічність і висока спорідненість до H1 гістамінових рецепторів;
- швидкий початок дії;
- досить тривалий основний ефект;
- відсутність блокади інших типів рецепторів;
- непроникливість через гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних дозах;
- відсутність зв'язку абсорбції з прийомом їжі;
- відсутність тахіфілаксії
- сумісні з алкоголем (крім астемізолу, який несумісний з алкоголем).

Накопичений досвід застосування у світовій практиці антагоністів H1 рецепторів II покоління показує, що деякі з препаратів метаболізуються в організмі за допомогою системи цитохрома P450 -3A. Якщо по тим чи іншим причинам в організмі порушений метаболізм препарату, перевищена його доза або порушений метаболізм системи цитохрому P450-3A (що трапляється при захворюваннях гепатобіліарної системи, або одночасного прийому інгібіторів цього цитохрому) то препарат не встигає активно метаболізуватися і накопичується в організмі в у підвищеній концентрації. В таких умовах терфенадин та астемізол проявляли значну кардіотоксичну дію, викликаючи порушення серцевого ритму та призводячи до подовження інтервалу QT та шлуночкової аритмії (синдром "піруету"). Зареєстровані випадки тяжких серцевих аритмій, зв'язаних з прийомом терфенадину та астемізолу призвели до заборони їх на фармацевтичному ринку ряду Європейських країн.

Блокатори H1 гістамінових рецепторів II покоління

Групи препаратів	Міжнародна назва	Комерційна назва (в тому числі, як один з активних компонентів)
------------------	------------------	---

Піперидинові	Астемізол	Гісманал, Стеміз, Астемізан
	Терфенадин	Трексил, Терналін, Селдан, Телдан, Терфедура,
Гідроксізини	Цетиризин	Аллертек, Зіртек, Зестра
Азатідіни	Лоратадин	Лоратадин, Лорастин, Лорано, Кларітин
Алкіламіни	Ебастин	Елерт
	Акрівастин	Семпрекс

Блокатори H1 гістамінових рецепторів III покоління

Групи препаратів	Міжнародна назва	Комерційна назва (в тому числі, як один з активних компонентів)
Піперидинові	Фексофенадін	Фексофаст, Телфаст, Алтіва, Алфаст
Азатідіни	Дезлоратадин	Еріус

Далі наведені препарати та хімічні сполуки, які є інгібіторами цитохрома P450-3A, підвищують токсичність таких антагоністів H1 рецепторів II покоління, як терфенадин, астемізол, тому поєднання цих препаратів не бажане.

Препарати-інгібітори цитохрома P450-3A, які підвищують ризик токсичності ліків-субстратів

Інгібітори	Препарати-субстрати
Азолові протигрибкові препарати: Флуконазол Ітраконазол Кетоконазол	астемізол терфенадин
Харчові продукти: Грейпфрутовий сік	
Макроліди: Кларитроміцин Еритроміцин	
Інші препарати: Флуоксетин Хінін Рітонавір Такролімус	

Ці обставини явились приводом для удосконалення препаратів II покоління переважним напрямом цього удосконалення є розробка препаратів, які не метаболізуються на основі препаратів II покоління. Такі удосконалені препарати мають позитивні властивості H1 антагоністів II покоління, але, по-перше, не мають їх небажаних побічних ефектів, а, по-друге, мають більш виражену протигістамінну

активність за рахунок використання не попередника, а готового фармакологічно активного метаболіту. Такими препаратами є фексофенадин (метаболіт терфенадину) та дезлоратадин (метаболіт лоратадину).

При вивченні дії фексофенадину було доведено, що фексофенадин (фексофаст), завдяки відсутності антимускаринової активності не впливає на ритм серця викликає та викликає побічних ефектів з боку серцево-судинної системи..

Фармакодинамічні властивості фексофенадину (фексофасту), проявляються в пригніченні шкірної реакції, викликаній гістаміном, що обґрунтовує його терапевтичне застосування при лікуванні кропив'янки. Однократний прийом 120 мг фексофенадину гальмує шкіряну реакцію на гістамін в тій же мірі, що й прийом терапевтичної дози інших блокаторів H₁ гістамінових рецепторів, але більше пригнічує пухирний компонент до 10 годин та гіперемічний компонент реакції до 5 годин після прийому препарату. В останній час узагальнені результати розширених клінічних випробувань фексофенадину у хворих на хронічну рецидивуючу кропив'янку. Показано, що при кропив'янці найбільш ефективною є доза 180 мг на добу.

Ебастин (елерт) відноситься до групи алкіламінів. Ебастин має швидкий початок і суттєву тривалість дії, а також високу селективність до H₁ рецепторів, помірну активність проти інших потенційних факторів алергії (наприклад лейкотриєнів C₄), він не впливає на серцево-судинну систему. Швидко всмоктується і діє тривалий час (після п'ятиденного застосування ефект утримується 72 години). Виділяється з сечею, не має антихолінергічної (атропіноподібної) дії.. Не відмічено впливу ебастину на інтервал Q-T, навіть у дозі 80 мг (при добовій дозі 10мг або 20 мг).

Більшість H₁ антагоністів мають протигістамінну дію за рахунок накопичення в крові метаболітів. Тому препарати, що метаболізуються максимально проявляють свою антигістамінну дію після накопичення в крові в достатній концентрації активних метаболітів. В цьому відношенні відрізняється від інших цетиризину гідрохлорид (аллертек) – активний метаболіт гідроксизину. Його концентрація в крові досягає максимуму через 1 годину, а протигістамінна дія починається вже через 30 хвилин, після прийому препарату per os. При курсовому прийомі препарату постійний рівень в крові досягається через 3 доби, і при подальшому прийомі не настає його кумуляція та не змінюється швидкість елімінації (курс прийому до 8 тижнів). Цетиризин (аллертек) швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Він добре зв'язується з білками крові, погано з тканинами мозку, має низьку ліпофільність, блокує міграцію еозинофілів. Механізм дії цетиризину (аллертека) складається в контролювання адгезії еозинофілів на ендотелій. Згідно з думкою А.Pagliara (Швейцарія) цетиризин один з найсильніших антигістамінних препаратів. Він впливає на пізню фазу алергічних реакцій, він сильніше за інші препарати блокує гістамін-індуковані реакції на шкірі, виділяється переважно нирками, тому показаний, насамперед, хворим із захворюваннями печінки. Так як препарат не метаболізується в печінці, речовини, які є інгібіторами цитохрому P450 3A, не підвищують його концентрацію в крові. Тобто цетиризину гідрохлорид (аллертек) може призначатися в комплексній терапії з іншими препаратами цілком безпечно. Цетиризин (аллертек) блокує шкіряну відповідь на

тромбоцитактивуючий фактор, важливий медіатор хемотаксису в пізній фазі алергічної відповіді та зменшує утворення пухиря та ерітеми тромбоцитактивуючим фактором. Цетиризин (аллертек) – єдиний із антигістамінних препаратів, який може, хоча б частково блокувати розвиток холінергічної кропив'янки.

Цетиризину гідрохлорид (аллертек), на відміну від інших препаратів другого покоління, не впливає на електрофізіологію серця, не викликає аритмій. Препарат відповідає високим стандартам безпеки. Це єдиний з препаратів II та III покоління, з приводу якого є спостереження про безпечне застосування у вагітних. Дослідження було проведене в Teratology Information Service (Торонто) в рамках Motherisk Program. A.Einarson et al. (Канада) відзначали безпечне застосування цетиризину у вагітних.

Середні добові дози антагоністів H1 гістамінових рецепторів II та III покоління :

Фексофенадин - по 120 мг (0,12 г) або 180 мг (0,18 г) один раз на добу.

Астемізол - по 10 мг (0,01 г) 1 раз на добу.

Лоратадин - по 10 мг (0,01г) 1 раз на добу.

Дезлоратадин - по 5 мг (0,005 г) один раз на добу.

Акривастин - по 8 мг (0,008 г) 2-3 рази на добу.

Цетиризин (Аллертек) - по 10 мг (0,01 г) 1 раз на добу.

Ебастин (Елерт) - по 10 мг та 20мг та (0,01 г та 0,02г) 1 раз на добу.

Стабілізатори мембран опасистих клітин.

На відміну від антигістамінних препаратів стабілізатори мембран опасистих клітин не здатні давати такий швидкий ефект. Це пов'язано з тим, що механізмом дії антигістамінних препаратів є конкурентне зв'язування з гістаміновими рецепторами, тобто при адекватній концентрації антигістамінні препарати "вимикають" дію гістаміну досить швидко, незалежно від його концентрації в плазмі або тканинах. На відміну від цього стабілізатори мембран опасистих клітин не попереджують дію гістаміну, а інгібують його вивільнення. При цьому дія "вивільненого" гістаміну продовжується до тих пір, поки він не інактивується діаміноксидазою - ферментом, який розрушає гістамін. Таким чином, ефект стабілізаторів опасистих клітин можна чекати після прояву їх стабілізуючої дії на функціональну активність клітин, тобто тривалість прийому цих препаратів повинна бути мінімально 3 - 4 тижні.

До препаратів цієї групи відноситься хромглікат натрію, який контролює вивільнення медіаторів запалення із опасистих клітин шляхом запобігання їх ліберації під впливом різних стимулюючих факторів. В той же час хромглікат натрію пригнічує неімунологічні зміни нейрофізіологічного походження. До препаратів хромгліката натрію, які застосовується для лікування кропив'янки (переважно харчового походження) належить налкрот, який застосовується по 200мг (2 капсули) 4 рази на день перед їжею .

Іншим препаратом, який має стабілізуючу дію на опасисті клітини є кетотифен (астафен, задітен, затіфен, галітіфен, бронітіфен, кетасма, позітан). Окрім того

кетотифен має досить значну блокуючу дію на H1 гістамінові рецептори. Призначається по 1 мг (0,001 г) 2 рази на день.

Часто для лікування кропив'янки застосовують дезінтоксикаційну терапію, яка включає застосування ентеросорбентів, таких, як активоване вугілля (карболонг), приймають по 0,5 г (1 табл.) на 10 кг маси 3 рази на добу на протязі 2-5 днів. Слід зауважити, що всі ентеросорбенти приймаються за 1-2 години до, або після їжі та прийому медикаментозних препаратів, а також не більше ніж 7 - 10 днів, бо при тривалому прийомі може розвиватися дефіцит вітамінів, гормонів, жирів, білків, що потребує додаткової медикаментозної корекції. Застосовують також інші ентеросорбенти, такі як ентеросгель, сорбогель (гідрогель метилкремнієвої кислоти) застосовують по 15 г (1 столова ложка) 3 рази на день. Перед застосуванням 1 столову ложку препарату розтирають в 30 мл воли до утворення пастоподібної суспензії.

Альгісорб (кислота альгінова) по 10 г порошку розводять у воді 3 рази на день.

Альгігель (гель природного натрію альгінату) по 10 г 3 рази на день, розводячи у воді перед прийомом.

Аттапульгіт, каопектат (природний очищений силікат магнію та алюмінію в колоїдній формі) по 1,5 г на прийом, до 7 прийомів на добу (максимальна добова доза 9 г).

Дезінтоксикаційна терапія включає також вливання таких розчинів, які мають властивість зв'язуватися з токсичними речовинами, циркулюючими в крові та швидко елімінувати їх із організму. До них відносяться: неогемодез, призначається по 200- 400 мл в/в крапельно на протязі 3-7 днів, сорбілакт - застосовується по 200- 400 мл в/в крапельно 3-7 днів, реосорбілакт - по 200 - 400 мл в/в крапельно 3-7 днів.

Інколи, при тяжкому перебігу хронічної кропив'янки застосовується плазмаферез, особливо, коли в сироватці крові присутні аутоантитіла до рецептора IgE. Плазмаферез проводять 3 рази через день. Процедура дозволяє досягти ремісії, яка продовжується 1 - 2 місяці. Іноді плазмаферез застосовується при сонячній кропив'янці.

Дуже важливим моментом в терапії кропив'янки є симптоматична терапія виявлених супутніх захворювань. Встановлено, що дуже часто хронічна кропив'янка виникає у пацієнтів з порушеннями в гепатобіліарній системі та шлунково-кишковому тракті. Тому, при виявленні цієї патології патогенетична терапія повинна бути спрямована на нормалізацію функції цієї системи.

Під час загострення кропив'янки хворим із порушенням гепатобіліарної системи рекомендується дієта (стіл №5 з обмеженням жирів, кухарської солі, виключенням риби та морепродуктів). З медикаментозних препаратів застосовуються:

■ гепатотропні препарати, які захищають паренхіму печінки від впливу токсичних факторів, зменшують запальні процеси в печінці, покращують метаболізм та відновлюють структуру гепатоцитів - гепабене по 1-2 капсули 3 рази на день під час їжі, левасил по 1-2 капсули 3 рази на добу, карсил по 2-3 драже тричі на день під час їжі, силібор по 0,04 г 3 рази на день та інші.

Левасил включає силімарин та комплекс вітамінів групи В. Силімарин стабілізує мембрани гепатоцитів шляхом гальмування перекисного окислення ліпідів, а комплекс вітамінів групи В прискорює процеси відновлення печінкової паренхіми. Позитивно впливає на екскреторну та метаболічну функцію печінки.

■ жовчогінні засоби :

1) холеретичні препарати, які підсилюють утворення жовчі (аллохол по 1-2 драже 3 рази на день після їжі, холагол по 5-10 крапель на шматочку цукру за 30 хвилин перед їжею та інші);

2) холекінетичні засоби, які сприяють виділенню жовчі із жовчного міхура в кишківник, призначаються при хронічному холециститі та гіпокінетичній дискінезії жовчовивідних шляхів (екстракт кукурудзяних рилець рідкий по 30-40 крапель 2-3 на день перед їжею, екстракт безсмертника сухий по 1 г 3 рази на день, фламін по 0,05 г 3 рази на день за 30 хвилин до їжі, беззондові тюбажі із сорбітом або сірчанокислою магнезією 1 раз на тиждень та інші);

3) комплексні препарати, які мають гепатопротекторну, холеретичну та холекінетичну дію (хофітол по 2-3 драже 3 рази на день або 3-5 мл розчину перед їжею або під час їжі на протязі 20-30 днів та інші). При лікуванні супутніх захворювань у хворих на кропив'янку хофітол має такі переваги: відсутність побічних ефектів при тривалому застосуванні; добра переносимість; широкий терапевтичний діапазон; можливість застосування для амбулаторного лікування без строгого контролю лікаря. Препарат підвищує вироблення коферментів гепатоцитами та впливає на метаболізм ліпідів, холестерину та кетонів тіл. Він також стимулює біосинтез білків, холестеролу та фосфоліпідів, сприяє відновленню клітин печінки. Хофітол знижує вміст кінцевих продуктів білкового та азотистого обміну в крові. Препарат має антитоксичну дію, сприяє виведенню токсинів з організму. В результаті лікування цим препаратом покращуються показники цитолізу вже на 2-3 тижні прийому (АЛТ та АСТ, нормалізується рівень лужної фосфатази, білірубін). Крім гепатопротекторної, холекінетичної та холеретичної дії хофітол має антиоксидантну, дезінтоксикаційну, гіпоазотемічну та ліпознижуючу дію, що робить його препаратом вибору у вищезазначених пацієнтів.

При дисбактеріозі та гастритах, проводиться відповідна патогенетична терапія.

При гастритах з підвищеною секреторною функцією блокатори H₂ гістамінових рецепторів, антацидні препарати .

При дисбактеріозі - пробіотики (при відсутності протипоказань).

Дисбактеріози кишківника часто супроводжуються синдромом роздратованого кишківника, при якому порушується ферментація нерозщеплених компонентів харчової маси, відбувається підвищення секреції серотоніну, що , в свою чергу, підтримує клінічні прояви кропив'янки. При синдромі роздратого кишківника (СРК), окрім больових відчуттів у животі та здуття, значно порушується транзит їжі (що спричиняє закрепи або діарею). В цьому випадку ефективним є прийом метеоспазмілу, який включає альверин (міотропний спазмолітик) та сіметикон (який поглинає в кишківнику газу, захищає кишківник від зовнішньої агресії, утворюючи плівку, яка

покриває слизову оболонку харчового тракту, сприяє розщепленню та міграції газових пузирьків). Застосовується по 1 капсулі перед їжею 2 або 3 рази на добу, курсами по 2-тижні.

При СРК також ефективним є еспумізан (симетикон), який застосовується по 2 капсули 3-4 рази на добу під час або після їжі.

При паразитарних захворюваннях - проведення протипаразитарного лікування: при лямбліозі - тинідазол по 0,5г 1 раз на день на протязі 4 діб; амінохінол по 0,15 г 3 рази на день на протязі 5 діб (2 цикли з перервами 4-7 днів); при аскаридозі - декаріс по 0,15 г один раз перед сном, при необхідності курс повторюють через 1 тиждень; при ентеробіозі - мебендазол (вермокс) по 0,1 г однократно, при необхідності курс повторюють через 2-3 тижні, або пірантел по 10мг/кг маси один раз після сніданку. При анкілостомідозі, некаторозі, трихоцефальозі та змішаних гельмінтозах ці препарати застосовують на протязі 3 днів.

При хронічній рецидивуючій кропив'янці, яка обумовлена харчовими продуктами необхідно звернути увагу на функцію підшлункової залози. В нормі, харчові продукти розщеплюються до сполук, які не мають сенсibiliзуючих якостей (амінокислоти та інші не антигенні структури), а кишкова стінка непрониклива до нерозщеплених продуктів, які мають чи можуть мати сенсibiliзуючі властивості або здатність викликати псевдоалергічні реакції. Для усунення порушень, зумовлених дефіцитом продуктів зовнішньосекреторної активності підшлункової залози (ПЗ), удаються до проведення замісної терапії. У лікуванні екзокринної недостатності ПЗ застосовують панкреатичні ферменти з високою ліпазною активністю (10 000-30 000 ОД), у тому числі мікротаблетовані та мікрокапсульовані форми панкреатину в ентеросолубельній (кишковорозчинній) оболонці, що довели свою високу ефективність у лікуванні хворих. Однак недоліком цих препаратів є те, що ферменти не встигають активуватись у дванадцятипалій кишці – основному місці продукції регуляторних пептидів ПЗ. Також слід враховувати, що деякі з капсульованих препаратів вміщують в якості пластифікатора для капсул дибутилфталат. Дибулфталат токсична речовина. Так, вчені Ерлангенського університету (Германія) зробили висновок, що при застосуванні дибулфталату у тварин, в них народжувалося менше потомства, ембріони мали значні вади розвитку, а в молодих самців були недорозвинуті гонади. Згідно з публікаціями в журналі «Environmental Health perspectives», американські вчені з Рочестерського університету визначили зв'язок між прийомом вагітними жінками препаратів з дибутилфталатом та народженням хлопчиків, у яких були недорозвинуті яєчка. Базуючись на результатах дослідів вчених Європейський Союз заборонив застосування дибулфталату в косметичних, лікувальних засобах та дитячих іграшках. Тож, перш ніж призначити капсульовані препарати, слід уважно вивчити, чи не вміщують вони, в якості додаткових інгредієнтів, дибутилфталат.

Це узгоджується з даними сучасних досліджень, які свідчать про більш високу ефективність панкреатичних ферментів у традиційній таблетованій формі при лікуванні кропив'янки. Такими високоефективними препаратами є мезим форте 10 000

(одна таблетка мезиму форте 10 000 вміщує ліпази 10 000 ОД, амілази 7500 ОД, протеази 375 ОД) та пангрол 20 000 (одна таблетка пангролу вміщує ліпази 20 000 ОД, амілази 12 000 та протеази 900 ОД). Як мезим форте 10 000 так і пангрол 20 000 застосовують по 1-2 таблетці під час їжі 3 рази на добу на протязі 2-4 тижнів, в залежності від ступеню екзокринної недостатності ПЗ. Слід відзначити, що прийом цих ферментних препаратів дозволяє не тільки зменшити клінічні прояви кропив'янки, а й зменшити, або ліквідувати диспептичні явища та больовий синдром у таких хворих.

При хронічній кропив'янці та неможливості проведення етіологічної діагностики, специфічної гіпосенсибілізації можливий ефект від застосування гістаглобуліну. Слід зауважити, що гістаглобулін складається з гама-глобуліну 6 мг/мл та гістаміну гідрохлориду 0,1 мг/мл, тому призначати його треба обережно, щоб не викликати загострення захворювання. Спочатку вводять під шкіру 0,1 мл гістаглобуліну, кожен день дозу підвищують на 0,1 мл до 1,0 мл, потім вводять через день 1,5 мл препарату, а потім по 2 мл 1 раз на 3 дні - 3 ін'єкції.

В літературі існують дані про можливий ефект лікування кропив'янки дозами гістаміну, які підвищуються. Але цей метод може застосовуватися коли доведено псевдоалергічну природу кропив'янки. Він спрямований на активацію гістамін-інактивуючих механізмів: при цьому офіційний розчин гістаміну (0,1% -1,0 мл) розводиться стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду до розведення 10^{-7} , або 10^{-9} . Ін'єкції починають з дози 0,1 мл в розведенні 10^{-7} або 10^{-9} , поступово збільшуючи дозу, причому перші ін'єкції проводять внутрішньошкірно в області плеча, а потім підшкірно через день або два, доводячи до 0,5 мл в розведенні 10^{-4} . Потім цю підтримуючу дозу 0,5 мл в розведенні 10^{-4} вводять 1 раз на 7 днів на протязі 3 місяців, потім 1 раз на 2 тижні на протязі 1-2 років.

Є дані про можливе застосування аутосироватки при холодовій кропив'янці та фотосенсибілізації.

До заходів, які спрямовані на зменшення свербіння відносяться обтирання столовим оцтом, розведеним в 2 рази водою, напівспиртовим розчином, свіжим лимонним соком, 1% розчином дімедролу, 0,5% - 1% розчином ментолу, змазування шкіри феністил-гелем. При цьому слід пам'ятати, блокатори H1 гістамінових рецепторів I покоління мають фотосенсибілізуючі властивості, тому застосовувати їх на шкірі (дімедрол та феністил-гель) можна тільки у хворих при виключенні можливості фотосенсибілізації.

Особливості лікування окремих видів кропив'янки.

Окрім основних лікувальних заходів, при окремих видах кропив'янки необхідно застосовувати деякі додаткові препарати та методи лікування для досягнення ефекту.

Холінергічна кропив'янка.

Рекомендується гіпоалергенна дієта та обмеження фізичної активності, виключення відвідування бані та сауни.

При холінергічній кропив'янці ефективним є блокатор H1 гістамінових рецепторів I покоління гідроксизин (атаракс) по 25-50 мг 3-4 рази на добу, або похідні

гідроксизину II покоління – цетиризину гідрохлорид (аллертек). Інші блокатори H1 гістамінових рецепторів при холінергічній кропив'янці не ефективні.

M-холіноблокатори: 0,1% розчин атропіну сульфату п/ш на протязі декількох днів, белатамінал, беласпон, белоїд по 1 драже 3 рази на добу на протязі 1 місяця.

При неефективності всіх вище перерахованих лікарських препаратів можливо застосування даназолу. Даназол призначають по 200мг 3 рази на день на протязі 2 або 3 місяців.

Симптоматична терапія в залежності від виявленої патології.

Алергічна кропив'янка .

Рекомендується гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо з виключенням продуктів, які мають гістаміноліберуючу дію.

Проведення елімінаційних міроприємств (виключення контакту з пилковими, харчовими побутовими, медикаментозними та іншими алергенами).

Блокатори H1 гістамінових рецепторів I покоління внутрішньом'язово або внутрішньовенно 5-7 днів.

При необхідності - системні ГКС внутрішньом'язово, або внутрішньовенно 2 - 3 дні.

За показаннями - проведення дезінтоксикаційної терапії 2 - 4 дні.

Для базової терапії - блокатори H1 гістамінових рецепторів II або III покоління строком на 1- 2 місяці.

Стабілізатори мембран опасистих клітин строком на 1 - 3 місяці.

При неефективності всіх вище перерахованих лікарських препаратів можливо застосування даназолу та оксатоміду. Даназол призначають по 200мг 3 рази на день, що дозволяє знизити дозу кортикостероїдних гормонів при тяжкому перебігу хронічної кропив'янки.

Симптоматична терапія захворювань шлунково-кишкового тракту: жовчогінні препарати з гепатопротекторним ефектом (хофітол), ферменти (мезим форте 10 000 та пангрол 20 000), препарати для лікування синдрому роздратованого кишківника (метеоспазміл) та інші.

Кропив'янка в наслідок тиску.

Єдиний спосіб лікування ефективність якого доведена при кропив'янці внаслідок тиску - призначення кортикостероїдів для системного застосування.

Є дані про успішне застосування цетиризину (аллертек) (приблизно у 70% випадків) при кропив'янці внаслідок тиску .

Інколи можуть бути ефективними нестероїдні протизапальні препарати.

Сонячна кропив'янка .

Якщо висипання виникають тільки під дією короткохвильового ультрафіолетового випромінювання, достатньо уникати сонячного світла та користуватися сонцезахисними засобами. При підвищеній чутливості до довгохвильового ультрафіолетового випромінювання та видимому світлу необхідно застосовувати сеанси світлолікування 3 рази на тиждень 4 - 8 тижнів.

Нерідко буває ефективним хлорохін (делагіл) - по 250 мг 1 раз на добу.
Плазмаферез призначають при тяжкому перебігу хронічної кропив'янки. Проводять 3 сеанси через день.

Аквагенна кропив'янка.

Призначають блокатори H1 гістамінових рецепторів II або III покоління для тривалого застосування.

Для профілактики перед водними процедурами можна наносити на шкіру вазелін, або розчин скополаміну.

Хворим можна рекомендувати 1 раз на тиждень кожен годину приймати душ до тих пір, поки не з'являться висипання. Інколи це дозволяє знизити чутливість до води.

Дерматографічна кропив'янка .

Хворим рекомендується гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо.

Блокатори H1 гістамінових рецепторів II або III покоління 1 раз на добу на протязі 1 – 2 місяців.

Стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен) на протязі 2 місяців.

Обов'язкова терапія супутньої патології.

В комплексній терапії можна використовувати антагоністи кальцію, зокрема ніфедипін по 10 мг 3 рази на добу.

Контактна кропив'янка .

Гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо.

Елімінаційні заходи.

Медикаментозна терапія так ж як і при алергічній кропив'янці .

Вібраційна кропив'янка .

Лікувальні заходи такі ж як і при алергічній кропив'янці .

Адренергічна кропив'янка .

Гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо.

Стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен) на протязі 1- 2 місяців.

Застосовуються β-адреноблокатори (переважно некардіоселективні, наприклад пропранолол по 40 мг 2 рази на добу).

Кропив'янка внаслідок впливу високої або низької температури.

Гіпоалергенна дієта по А.Д.Адо.

Хворим слід притримуватись певного теплового режиму (уникати переохолоджень, перегрівання, інсоляції).

Перед взаємодією з тепловими або холодними факторами – прийом блокаторів H1 гістамінових рецепторів.

Хворим потрібно уникати прийому фотосенсибілізуючих препаратів, особливо сульфаніламідів, тетрациклінів, аміназину). Слід застосовувати фотозахисні креми при явищах фотодерматозу.

Основні препарати для лікування холодової кропив'янки – блокатори Н1 гістамінових рецепторів : ципрогептадін (перітол) по 2-4 мг 3 рази на добу та похідні гідроксизину (I покоління – атаракс по 25-50 мг 3 рази на добу; II покоління – цетиризину гідрохлорид (аллертек) по 10мг 1 раз на добу.

Ефективним може бути закалювання, яке проводиться так: в холодну воду, приблизно 15⁰ С занурюють одну верхню кінцівку на 5 хвилин, кожного дня, на протязі декількох днів, при зменшенні реакції збільшують час знаходження кінцівки у воді, потім занурюють обидві верхні кінцівки, через декілька днів занурюють верхні та нижні кінцівки, і в останню чергу починають занурювати обличчя.

При виникненні захворювання внаслідок дії високих температур – блокатори Н1 гістамінових рецепторів II або III покоління та стабілізатори мембран опасистих клітин на протязі 2 –3 місяців.

Лікування при системних реакціях на холод та тепло таке ж як і при системних анафілактичних реакціях.

При будь-якій формі кропив'янки хворому слід звернути увагу на обробку одягу гіпоалергенними миючими засобами, також слід уникати обробки одягу антистатичними засобами. Одяг, який складається із синтетичних тканин, особливо поліестеру, може викликати подразнення шкіри і підтримувати наявність висипань при кропив'янці. Хворому на кропив'янку (особливо холінергічну та температурну) слід одягатися згідно погоди, щоб не викликати додаткової пітливості шкіри.

Розділ 11. ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ (ХА).

Непереносимість харчових речовин, що проявляється у вигляді різних синдромів від легких шкіряних і шлунково-кишкових до раптової смерті є відомою дуже давно і відносилася до групи ідіосинкразій. З введенням у клінічну практику концепції алергії вона була залученою до пояснення патогенезу харчової непереносимості. Однак діагностика ХА продовжує залишатися невирішеною проблемою, тому частота ХА серед населення, на думку різних авторів, має таку велику амплітуду – від 0,4 до 30%.

Підсумовуючи численні думки щодо походження харчової непереносимості можна вважати, що вона може бути пов'язаною із:

- А) імунологічними механізмами - істинна харчова алергія (ХА);
- Б) гістаміноліберуючими та іншими властивостями деяких харчових продуктів;
- В) дефіцитом певних ферментів шлунково-кишкового тракту;
- Г) психогенними факторами.

Схожа ситуація може спостерігатися і при надмірному надходженні до організму *тираміну* (в значних кількостях міститься у пивних дріжджах, ферментованих сирах, маринованих оселедцях), при його значному синтезі кишковою флорою і недостатньому руйнуванні. Алкоголь також здатний викликати неалергічну харчову гіперчутливість за рахунок вазодилатації, що сприяє більш швидкому всмоктуванню харчових речовин через слизову мембрану кишківника.

Все більшу проблему являють собою так звані **харчові домішки**, контроль за якими є явно недостатнім в нашій країні. До їх переліку входять сотні найменувань харчових барвників, ароматизаторів, емульгаторів, антиоксидантів, консервантів тощо, завдяки яким навіть недоброякісні харчові продукти набувають “істівного вигляду”.

У відповідності з “Офіційним заключенням проблемної комісії по номенклатурі ЕААСІ (2001)”, спотворену реакцію на їжу слід називати харчовою гіперчутливістю. Якщо вона є обумовленою імунологічними механізмами – її необхідно трактувати як **харчову алергію**.

Необхідно враховувати також особливості імунної системи (ІС) шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які сприяють виникненню ХА:

- А) постійна її взаємодія з величезним потоком антигенного матеріалу, який потрапляє до кишківника;
- Б) підвищена кількість антигенрозпізнаючих рецепторів у імунокомпетентних клітин (CD3+ Т-лімфоцити) пейерових бляшок кишківника (до 40%, тоді як в інших лімфоїдних утвореннях їх не більше 10%);
- В) активовані АГ лімфоцити з пейерових бляшок кишківника мігрують і розселяються по багатьох органах (слизові оболонки травної системи, органів дихання, шкіра, уrogenітальний тракт тощо), що може обумовити відповідні клінічні феномени у “віддалених” від ШКТ органах.

До тонкого кишківника надходить у 10 разів більше АГ, ніж до дихальних шляхів і у 300 разів більше, ніж при контакті зі шкірою. Механізм шкіряних проявів

алергії тісно пов'язаний з функцією травлення (гідролізом харчових продуктів, їх всмоктуванням, мембранним травленням, фільтрацією білкових молекул тощо), в зв'язку з чим дуже важливими є порушення ферментативної функції ендокринних залоз, тонкого кишківника, печінки, жовчовивідних шляхів. Мають значення часті ГРВІ, паразитарні інфекції, стан нервової системи, метеорологічні фактори, хімічні забрудники довкілля.

Все це в певній мірі також пояснює досить часте виникнення ХА і різні її прояви.

Етіологія ХА. Практично різним ступенем антигенності володіють всі харчові продукти. Антигенні властивості вивчені більш - менш повно у продуктів, що викликають алергію частіше за інших. Це - молоко і молокопродукти, яйця, м'ясо, риба, різна мука, крупи тощо. Істинні алергічні реакції на харчові продукти пов'язані з втратою імунною системою толерантності до харчових АГ. У дітей це частіше обумовлене функціональною незрілістю ІС, у дорослих – проникненням харчових АГ через неімунні і імунні бар'єри, що веде до напрацювання антитіл до цих АГ.

О.І.Ласиця, В.В.Бережний (2001) розділяють харчові АГ – етіологічні фактори ХА у дітей на 3 групи.

Таблиця 48

ПІДРОЗДІЛ ХАРЧОВИХ АЛЕРГЕНІВ ЗА СТУПЕНЕМ АЛЕРГЕННОЇ АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ

Висока	Середня	Слабка
Коров'яче молоко, риба, яйця, куряче м'ясо, малина, суниця, чорна смородина, ожина, виноград, ананас, диня, хурма, гранат, цитрусові, шоколад, кава, какао, горіхи, мед, гриби, гірчиця, томати, морква, буряк, селера, пшениця, жито.	М'ясо свинини, індиче та кроляче м'ясо, картопля, горох, персики, абрикоси, банани, зелений перець, кукурудза, гречка, журавлина, рис.	Баранина, кабачки, патисони, редька, гарбуз (світлий), яблука (світлі), біла черешня, агрус, слива, кавун, мигдаль, зелені огірки.

На додаток до цього слід пам'ятати про існування перехресної гіперчутливості між антигенними детермінантами деяких харчових продуктів і пилку рослин (див. рисунок 15).

НАЯВНІСТЬ СПІЛЬНИХ АНТИГЕННИХ ДЕТЕРМІНАНТ У ДЕЯКИХ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ І РОСЛИН

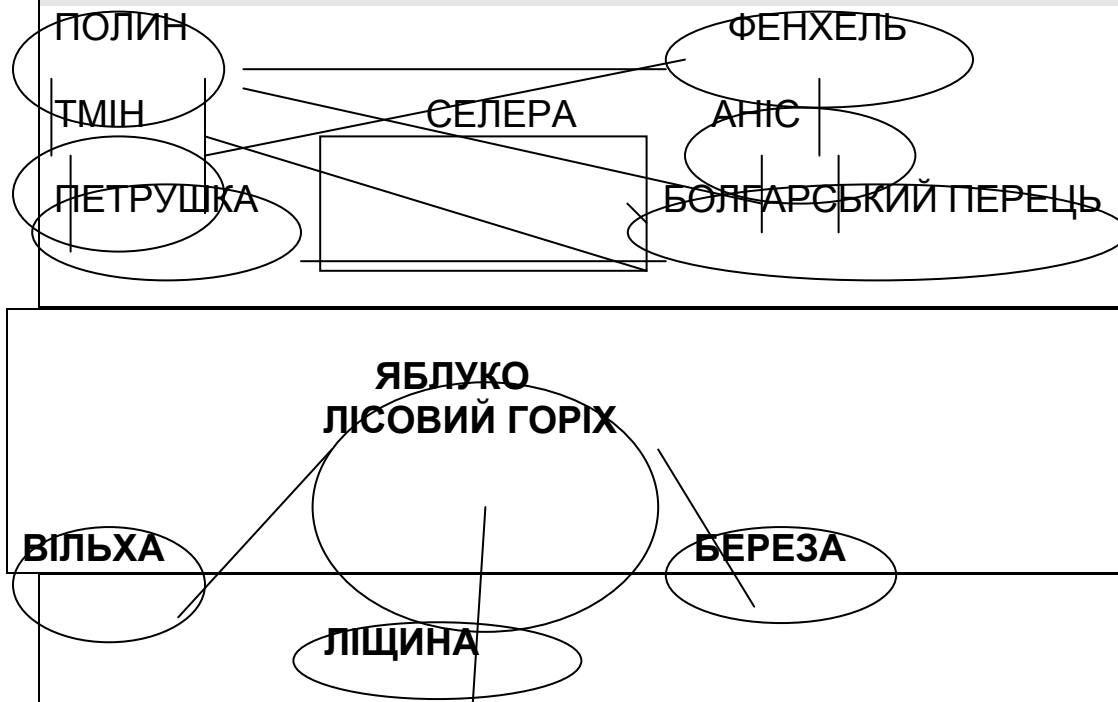


Рисунок 15. Спільні антигенні детермінанти у деяких харчових продуктів і рослин.

Окрім цього не слід забувати про існування харчових продуктів, що містять велику кількість гістаміну чи є його лібераторами у організмі людини.

Таблиця 49

ПРОДУКТИ, ЩО МІСТЯТЬ ВЕЛИКУ КІЛЬКІСТЬ ГІСТАМІНУ І ЙОГО ЛІБЕРАТОРИ

Продукти	Гістамінолібератори
Маринований оселедець, полуниця, шпинат, суниця, арахіс, дика качка, пивні дріжджі, свіжеморожена риба, м'ясо, помідори, шоколад, ковбаса "салімі", консерви тощо	Кисла капуста, сирокочені ковбаси, ферментовані сири, майонез, оцет, помідори, суниця, шоколад, вино, шинка

Клінічні прояви ХА можуть вар'ювати від незначних шкірних реакцій до стану анафілаксії.

Таблиця 50

СТРУКТУРА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХА

Клінічні прояви	Частота в %
Ураження слизових оболонок Шлунково-кишково тракту	30 - 42%
Диспептичні явища	18 - 25%
Шкірні зміни	40 - 60%
Реакції з боку органів дихання	3 - 7%
Вісцеральні ураження	1 - 4%
Гемопатії	1 - 2%
Анафілактичні реакції	0,5 - 1,5%

В першу чергу клініка ХА проявляється патологічними змінами в місці контакту АГ з антитілами. Інколи клінічні прояви починаються відразу ж при контакті харчових речовин із слизовою оболонкою порожнини рота у вигляді катарального, афтозного чи виразкового ураження: гінгівіту, глоситу, стоматиту, хейліту, езофагіту.

Однак найбільш часто симптоматика ХА визначається участю шлунка і кишківника. Біль у животі інколи може бути єдиним проявом захворювання - "черевна мігрень". Однак частіше спостерігається значно більша палітра проявів: біль чи важкість у надчеревній області, зниження апетиту, гіркота в роті, відрижка, печія, нудота, блювання. Біль у животі може бути значною, тривати від декількох хвилин до декількох годин, симулювати "гострий живіт".

Нечастим, але можливим варіантом ХА, є ураження підшлункової залози з симптоматикою панкреатиту.

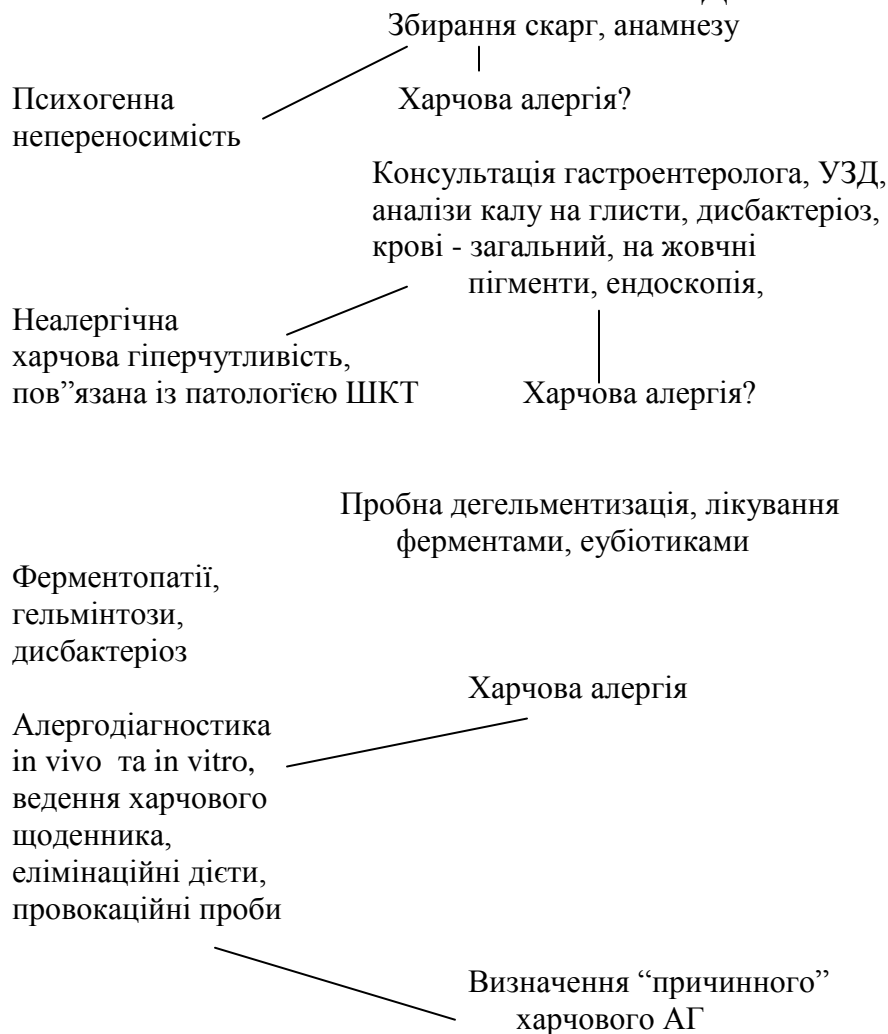
Системні алергічні реакції (включаючи шкірні симптоми) при ХА спостерігаються у 21% хворих. Вони можуть бути різноманітними: підвищення температури тіла, генералізований васкуліт, інколи - ураження серцево-судинної, нервової систем. Найбільш грізним їх проявом є - анафілактичний шок, який зустрічається вкрай рідко і потребує відповідних невідкладних заходів. Небезпечним може бути і набряк Квінке в області гортані, що обумовлений ХА.

Діагностика ХА є досить складною. Провідна роль належить прискіпливому збиранню анамнезу. Характерною особливістю ХА є прогресуючий характер проявів захворювання і неефективність симптоматичної терапії до тих пір, доки не будуть виявлені та еліміновані із раціону алергенні для хворого харчові продукти. Насамперед істинну ХА слід виділяти серед інших видів харчової непереносимості. В їх основі можуть лежати запальні захворювання ШКТ, дисбактеріози, паразитарні інвазії, ензимопатії. Як вказувалося, має також значення і порушення в обміні гістаміну і тираміну, при захворюваннях печінки, і ШКТ, при надмірному надходженні до організму відповідних харчових продуктів.

Значно важче виявити "причинні" харчові АГ. Хворі рідко знаходять зв'язок загострення захворювання з вживанням певних харчових продуктів, особливо якщо вони постійно входять до харчового раціону. Не завжди спостерігається ефект від виключення з раціону підозрюваних алергенних продуктів, внаслідок продовження

вживання в їжу за нерозумінням блюд і виробів, що містять їх в невеликих кількостях. З другого боку, після загострення захворювання нерідко настає рефрактерний період (внаслідок тимчасового виснаження антитіл), при яких деякий час вживання відповідного харчового продукту не викликає алергічних проявів. Саме цьому потрібно ведення харчового щоденника хворим, внаслідок аналізу записів у якому фахівець може зробити потрібний висновок.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ХА



Ведення **харчового щоденника** вимагає від хворого терпіння, наполегливості і дисциплінованості. Щоденник ведеться не менше 1-2 місяців, при цьому хворий знаходиться на звичайному 3-4 разовому харчуванні. У щоденнику вказується день і час вживання їжі, детальний її склад, кількість харчових продуктів. В іншій графі відмічається наявність чи відсутність алергічної реакції: час її появи, характер, інтенсивність. По закінченню строку спостереження проводиться ретроспективний аналіз - співставлення клінічних проявів із вживаними продуктами. Цій же меті служать елімінаційні і провокаційні дієти. Їх застосування дозволяє переконатися у

наявності алергії на певні інгредієнти їжі, для чого їх послідовно виключають чи, навпаки, вводять до раціону.

Існує декілька варіантів елімінаційних дієт, а також спеціальних дієт з виключенням конкретних харчових продуктів (молока, яєць, пшениці, глютену, м'яса тощо).

1-й варіант - підозрюваний продукт виключається із раціону на 7-10 днів.

2-й варіант застосовується, якщо анамнестично не вдається виявити алергенний продукт. З раціону послідовно виключаються найбільш потенційно алергенні харчові продукти (молоко, яйце, риба, шоколад, мед, горіхи, курка, цитрусові, полуниця, гречка). Якщо на протязі 4-5 днів алергічні симптоми різко зменшуються чи зникають, додаються по черзі раніше виключені продукти до появи явищ ХА.

3-й варіант - найбільш суворе обмеження харчових продуктів: на протязі 1-3 днів дозволяється пити тільки слабкий чай з невеликою кількістю цукру, потім послідовно додають підсушений білий хліб, крупи, ще через 3 дні - молочні продукти, у наступні 3 дні – м'ясні вироби тощо і відмічають появу ознак ХА.

Дискутабельною залишається цінність шкірних проб з харчовими АГ. На думку багатьох фахівців достатньо високу цінність при ХА має дослідження специфічного IgE в сироватці крові (імуноферментним, радіоалергосорбентним методами).

Зараз досить широко застосовуються провокаційні проби з реєстрацією їх результатів за допомогою ендоскопічних методів. Такі проби бажано проводити після попереднього досягнення ремісії ХА двійним „сліпим” методом, коли ні лікар, ні хворий не знають складу харчової суміші, яка дається хворому. Реєструється вигляд слизової оболонки, моторики шлунку, кишківника тощо.

Схема лікування ХА повинна включати.

1. Лікування гострих проявів ХА:

голод (2-3 доби); призначення ентеросорбентів, парентерально – антигістамінних препаратів, при виражених проявах – парентерально ГКС;

2. Лікування затяжних (безперервно рецидивуючих) проявів ХА:

Обстеження хворого з метою виявлення причинного АГ і призначення відповідної дієти; ферментні препарати, лікування патології ШКТ, кишківника, печінки; антигістамінні препарати; при важкому перебігу – пероральні ГКС з поступовою відміною і переходом тільки на антигістамінні препарати 3 покоління, спроба СІТ.

Препарати, що найчастіше застосовуються:

- блокатори H1 гістамінових рецепторів II та III поколінь (див. розділ “Кропив’янка”);
- при тяжких проявах ГКС системної дії короткими курсами;
- стабілізатори мембран опасистих клітин (кетотифен);
- ферментні препарати;
- жовчогінні препарати.

Типові помилки. Невірне трактування істинної ХА, недостатнє обстеження хворих, надмірне призначення антигістамінних препаратів.

Резюме. ХА - поширене АЗ, обумовлене харчовими АГ, чому сприяють захворювання ШКТ, стан атопії. Довести діагноз ХА складно, ще складніше визначити причинний АГ, для чого, окрім традиційних методів, застосовують ведення харчового щоденника, елімінаційні і провокаційні дієти. Лікування ХА є успішним при елімінації відповідних АГ. Якщо цього не відбулося, то тривалий час призначають антигістамінні препарати, кромони, дуже рідко – системні ГКС. У дітей через 2-3 роки гіперчутливість до харчових АГ може зникнути.

Розділ 12. МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ (МА).

Побічна дія лікарських препаратів (ЛП) була відомою досить давно, навіть коли ще не було ліків-хіміопрепаратів. В останні 120-140 років, коли саме вони стали складати основну масу ЛП, побічна дія ЛП стала порівняльною з їх основною, лікувальною дією.

З позицій алергології надзвичайно швидкий розвиток хіміотерапії захворювань є вельми небезпечним. Майже всі розуміють, що із ростом номенклатури і абсолютної кількості лікарських засобів, має зростати і кількість побічних реакцій на ЛП. Тим більше, що зараз людина в різний спосіб контактує з багатьма іншими хімічними речовинами - на виробництві, у побуті, вживає їх із їжею тощо. Все це відбувається на протязі 100-150 років, що в еволюції живих істот, включаючи людину, не є достатнім терміном. Тобто, еволюційно пристосуватися до цього людина ще не змогла. Тому слід очікувати наявності значної кількості побічних реакцій на ЛП. І вони є, про що свідчать літературні дані, зокрема про те, що до 5% хворих у стаціонарних медичних закладах всього світу перебувають там саме внаслідок побічної дії ЛП. У США щорічно реєструють понад 100 тисяч випадків побічних реакцій, небезпечних для життя.

Існує багато класифікацій побічної дії ЛП, у яких практично всі фахівці виділяють токсичні, алергічні, дисбактеріози тощо (див. таблицю 51).

Таблиця 51

СПРОЩЕНА КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛП

Види побічної дії	Варіанти дії
Токсична	Фармакологічна (передозування, неправильне введення), реакції на місці введення-виведення ЛП, реакції типу Яриш-Гексгеймера (обумовлені масивним актеріолізмом під впливом ЛП), виражені резорбтивні яєща, непереносимість, обумовлена ензимопатіями, повільним метаболізмом ЛП, масивним вивільненням медіаторів алергії, звикання (залежність), толерантність, канцерогенна дія тощо
Алергічна	Реагінового, цитотоксичного, імунокомплексного, уповільненого чи змішаного типу
Дисбактеріози і суперінфекції	В залежності від переважаючого виду інфекції (бактеріальної чи грибової) і органу, що постраждав
Мутагенна	З ушкодженням хромосомного апарату
Тератогенна	З ушкодженням плідного яйця
Ембріотоксична	З ушкодженням ембріону

У відповідності до “Офіційного заключення проблемної комісії по номенклатурі ЕААСГ” (2001), неадекватні реакції на ЛП слід відносити до **медикаментозної гіперчутливості**. Якщо вона опосередкована імунологічними механізмами – адекватним терміном є **медикаментозна алергія (МА)**. В залежності від імунологічних реакцій, що переважають, вона може бути **негайного** (опосередкована антитілами) чи **уповільненого типу** (що опосередкована лімфоцитами).

Переважає більшість ЛП являє собою неповноцінні АГ - гаптени. Тільки з’єднуючися в організмі з білками сироватки крові вони отримують властивості повноцінного АГ. Проти такого кон’югованого АГ в організмі відбувається напрацювання антитіл - сенсibiliзація і, як і у відношенні інших АГ, при повторному надходженні ЛП до організму відбувається відомий каскадний процес: *взаємодія АГ с антитілами - виділення медіаторів - патофізіологічна реакція – клінічні прояви*.

Необхідно, однак, мати на увазі одне важливе доповнення: усякий ЛП проходить в організмі численні перетворення, метаболізується і тільки певний метаболіт є кінцевим.

МА може мати перебіг за будь-яким з 4-х типів імунологічних реакцій за Р.С.Н.Селл і Р.А.С.Сомбс (1964), в зв’язку з чим можуть вар’ювати її клінічні прояви. Часто у хворих на МА спостерігається сполучення декількох типів медикаментозних алергічних реакцій (МАР), один з яких переважає. Нерідко, побічні реакції на ЛП можуть мати змішаний, токсико-алергічний характер.

За літературними і нашими власними даними найбільш часто в якості етіологічних факторів МА виступають антибіотики, вітаміни, нестероїдні протизапальні засоби, аналгетики і анестетики, рентген-контрастні речовини, плазмозаміщувачі, гормони, вакцини та сироватки. Характерних для певного ЛП побічних МАР не існує. Загальновідомим також є виникнення МАР при застосуванні ЛП, що мають спільні алергенні детермінанти.

Клініка МА. Ми, як і Г.М.Дранник (2000), виділяємо системні прояви і переважаючі органні реакції:

1. Системні реакції: анафілактичний шок, сироваткова хвороба.

2. Органні реакції з переважним ураженням:

2.1. Шкіри (кропив’янка і набряк Квінке, васкуліти, багатформна еритема, фіксований дерматит, контактний дерматит, макулопапульозна екзантема тощо).

2.2. Крові (анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія, еозинофілія).

2.3. Вісцеральних органів (нирок, печінки, серця, легень тощо).

За гостротою перебігу МА можна виділити:

Гострі форми:

анафілактичний шок,

бронхоспастичний синдром;

явища риніту, кон’юнктивіту;

гемопатії;

шкірні прояви.

Затяжні форми:

сироватковий синдром;
лікарські васкуліти,
синдроми Стівенса-Джонсона, Лайєла.

Шкірні прояви. Можуть включати (наведені у порядку зменшення частоти) гостру кропив'янку і набряк Квінке, некласифіковані екзантеми, багатоформну ексудативну еритему, фіксований дерматит, васкуліти, контактний дерматит і деякі інші менш часті прояви.

Гематологічні прояви можуть включати *ізолювану еозинофілію, гіпопластичну, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, агранулоцитоз, панцитопенію.*

Респіраторні прояви можуть включати *явища риніту, бронхоспазму, алергічного альвеоліту.* Серед **вісцеральних уражень** можуть виникати патологічні зміни з боку *серця (міокардит, перикардит), шлунково-кишкового тракту (ентероколіти, виразково-некротичні прояви), печінки, жовчного міхура, нирок тощо.*

МА може проявлятися у вигляді **синдрому сироваткової хвороби** (в основі лежить 3 тип алергічних реакцій). При цьому період сенсibiliзації триває 7-10 днів. При **легкому варіанті** на фоні підвищення температури тіла може з'являтися поліморфний висип, набряки, незначне збільшення лімфатичних вузлів. При середньоважкій формі навколо міста ін'єкції ЛП може утворюватися гіперемія, висипка, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, виникати головний біль, тахікардія, болі в суглобах. Такий стан може тривати до 3 – 4 тижнів. При **важкій формі** ці явища є більш вираженими і тривалими, може падати артеріальний тиск, виникати задишка, судоми, більше змін з боку крові (лейкопенія з лімфоцитозом, пришвидшення ШОЕ). Такий перебіг МА може ускладнюватися міокардитом, поліневритом, гепатитом, енцефалітом.

Деяко особливим станом є синдроми Стівена-Джонсона та Лайєла. Останнім часом все більше фахівців вважає, що у виникненні цих синдромів мають місце як токсичні впливи ЛП, так і алергія до них. Все більше авторів висловлюють точку зору, що багатоформна ексудативна еритема (базується переважно на II типі алергічних реакцій) при певних умовах може прогресувати, на слизових оболонках губ, язика, на піднебінні, кон'юнктиві, слизовій оболонці носу, поверхні статевих органів можуть виникати пухирі з геморагічним вмістом. Вони можуть розкриватися з утворенням виразок, можлива кровотеча, ускладнення у вигляді пневмоній, нефритів, піодермій тощо.

Синдром Лайєла (базується переважно на II типі алергічних реакцій) або епідермальний некроліз проявляється гектичною температурою тіла, вираженою інтоксикацією, болем у горлі, суглобах, тахікардією. Шкіра тулуба, кінцівок, інколи – обличчя стає різко гіперемірованою з синюшним відтінком, великою кількістю різної величини пухирів. Шкіра легко відшаровується, знімається, утворюючи великі ерозивні поверхні з „лахміттями” шкіри, виразками на слизових оболонках. Можуть

спостерігатися токсичні і інфекційні ураження багатьох внутрішніх органів. Смертність при синдромі Лайєла досягає 30-50%.

Дуже небезпечним проявом МА є анафілактичний шок (описаний в розділі).

Діагностика МА. Нозологічна і етіологічна діагностика МА в найбільш типових випадках, коли хворий приймає декілька ЛП, являє значні труднощі. Частота діагностичних помилок досягає 30-50%, що пов'язане з поліморфізмом клінічної картини МА, неправильною оцінкою анамнезу, помилками в інтерпретації клінічних і лабораторних даних, важкістю в ідентифікації лікарського АГ.

В зв'язку з важливістю проблеми МА для охорони здоров'я та важкістю в її діагностиці доцільно притримуватися етапності у виявленні МА та ідентифікації ліків-алергенів. Згідно наказу МОЗ та АМН України за №127/18 від 02/04.2002 вона має бути такою:

1 етап. Клініко-анамнестична діагностика. Повинна застосовуватися всюди, де проводиться призначення ЛП (від фельдшерско-акушерського пункту до багатопрофільної лікарні).

На підставі збирання анамнезу виділяються наступні контингенти:

1) з підвищеною вірогідністю виникнення алергічних реакцій на ЛП. До них відносяться:

хворі з побічними реакціями на ЛП в минулому, які проявлялися вищенаведеними проявами МА;

хворі з **алергічними захворюваннями немедикаментозного генезу** (БА, АР, кропив'янка, дерматити, інсектна алергія тощо);

3) категорії, що мають (чи мали) постійний **професійний контакт** із ЛП: медичні та фармакологічні працівники, співробітники хімпідприємств тощо;

4) хворі з аутоімунними захворюваннями, а також ті, хто часто і тривало приймає ЛП.

Окрім цього, на наступному етапі збирання анамнезу, слід відділити МА від токсичних і псевдоалергічних реакцій на лікарські препарати, тобто, найбільш подібних. Нагадаємо, що токсичні реакції, у більшості, виникають при абсолютному чи відносному передозуванні препаратів, за рахунок місцевої, подразнючої та іншої дії; псевдоалергічні реакції звичайно виникають за рахунок ліберачії гістаміну у тканинах організму. Істинна МА - це наслідок попередньої сенсibiliзації до лікарського препарату (напрацювання антитіл) з наступною реакцією антиген + антитіло, вивільненням медіаторів та клінічними проявами їх дії. Для їх диференційної діагностики можна застосувати наступні ознаки.

**ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ТОКСИЧНИХ,
ПСЕВДОАЛЕРГІЧНИХ І АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ
ПРЕПАРАТИ**

Ознаки	Побічні реакції на препарати		
	Токсичні	Псевдоалергічні	Алергічні
Період сенсibiliзації	немає	немає	є
Залежність виникнення від дози	є	є	немає
Залежність виникнення від способу введення	є	є	немає
Можливість повторення в наступному	не обов'язково	не обов'язково	Обов'язково
Схожі на фармакологічну дію препарату	часто	ні	ні
Схожі за клінікою на класичні АЗ	ні	так	так
Можливо викликати подібними за антигенною будовою препаратами	ні	ні	так
Ефект препаратів	відсутній	є	є

Необхідно, використовуючи дані анамнезу і клініки, орієнтовно визначити і тип МАР, для того, щоб обґрунтовано призначити дообстеження *in vivo* чи *in vitro*.

Тільки дані поглибленого алергологічного анамнезу є підставою для проведення шкірної діагностики МА.

2 етап . Модифіковані шкірні проби з ЛП.

Шкірні проби з розчинами ЛП з часів Пауля Ерліха продовжують залишатися найбільш популярним методами діагностики МА. З тих пір дуже багато науковців відмічали численні недоліки цього методу, однак він продовжував існувати. Найбільш часто для цього використовуються скарифікаційні проби. Розчинником ліків,

найчастіше є фізіологічний розчин, не проводяться контрольні тестування тощо. Де-не-де проводиться з цією метою внутрішньошкірний тест, який є "найкращим" засобом сенсibilізації до препаратів і має певну небезпечність щодо розвитку анафілаксії.

Нижче ми наводимо перелік вад рутинного шкірного тестування з лікарськими препаратами:

1. Переважна більшість лікарських препаратів є гаптенами - неповноцінними алергенами. Повноцінність як алергени вони набувають тільки при зв'язуванні з альбумінами сироватки крові. У зв'язку з цим відтворити на шкірі імунологічну реакцію, адекватну тій, що відбувається в організмі хворого на МА, не вдається.

2. Практично всі препарати в організмі проходять ряд перетворень (для пеніциліну відомо до 100 метаболітів). Сенсibilізація виникає частіше саме до метаболітів лікарських препаратів, тому на початкову форму цього препарату (а саме з таким розчином проводиться тестування) алергії може не бути.

3. Розчинення препаратів в лікарських закладах здійснюється, як правило, нестандартизованими розчинами, що (за рахунок лужної чи кислій реакції розчину) часто призводить до хибнопозитивних результатів.

4. Шкірні тести, що застосовуються з метою діагностики, МА мають суттєві вади: скарифікаційний тест не дає можливості обліку кількості алергену, введеного в шкіру, оскільки глибину та довжину скарифікацій важко уніфікувати. Помилки при оцінці тесту можуть також бути пов'язаними з пошкодженням капілярів шкіри, її подразненням, у зв'язку з чим цей тест дає чималу кількість хибнопозитивних реакцій. Внутрішньошкірний тест є малоспецифічним і відносно небезпечним (описані випадки смертельних анафілаксій при його проведенні).

5. На відміну від існуючої в алергології доктрини, не проводиться негативний та позитивний контроль (з рочинником і розчином гістаміну, відповідно). Це не дозволяє виявити підвищену реактивність чи, навпаки, ареактивність шкіри, тобто, робить недостовірними результати шкірного тестування.

6. Не завжди є розуміння того, що постановка шкірних проб з лікарськими препаратами можлива тільки при IgE-залежних алергічних реакціях (при 4 типі алергічних реакцій за класифікацією Джелла і Кумбса можлива постановка пластирних проб).

Модифікована технологія шкірного тестування з розчинами ЛП згідно з вищенаведеним наказом МОЗ та АМН України (додаток 2) передбачає застосування спеціального набору, який випускається в Україні, що допомагає уникнути більшості вад рутинної шкірної діагностики МА. Її необхідно проводити особам, у яких після I етапу запідозрено наявність сенсibilізації до певних ЛП. Це ж слід провести і вищенаведеним контингентам підвищеного ризику по виникненню МА. Вона проводиться таким чином:

1. Виготовлення розчину лікарського препарату зі стандартною розчинною рідиною.

Зазвичай створюються 0,5-2% розчини (при ознаках високого ступеня сенсibiliзації до лікарського препарату доцільно приготувати більш низькі концентрації - 0,1-0,2%). Для антибіотиків виготовляють розчин, що містить 1000 од. відповідного антибіотика в 1 мл. Одночасно не слід проводити тестування більш, ніж з 3-4 лікарськими препаратами. З метою уникнення хибнопозитивних результатів тестування, визначення реактивності шкіри тощо, обов'язково потрібно паралельно з розчином лікарського препарату проводити тестування з позитивним контролем (0,01% розчин гістаміну) і розчинною рідиною (негативний контроль). Окрім цього, у якості розчинної рідини з метою запобігання утворення лужних чи кислотних розчинів, доцільно використовувати сертифіковану рідину для розчинення алергенів, або спеціальну рідину для шкірної діагностики лікарської алергії.

2. Постановка і оцінка шкіряної проби.

На передпліччя після його протирання 70% розчином етилового спирту і висушування, відступивши 10 см від ліктьового згину, наносяться з інтервалом у 2 см краплі 0,01% розчину гістаміну (позитивний контроль), розчинної рідини (негативний контроль) та розчини відповідних лікарських препаратів крізь краплі одноразовими ланцетами для прик-тесту (окремими для кожного розчину) ,проводиться укол ланцетом до упору обмежувача. Можливо застосування ротаційного прик-тесту: спеціальними компакт-ланцетами для прик-тесту проводиться укол шкіри, фіксація спису ланцету в шкірі до 3 секунд, потім повільний оберт на 180 градусів в один бік і на 180 градусів - в інший. Така модифікація тесту (ротаційний тест уколом) дає змогу підвищити інформативність тестування. Через 5-10 хвилин стерильними ватними тампонами промокають надлишок шкірної рідини в місці проколу (ватний тампон повинен бути окремим для кожної рідини). Через 20 хвилин проводиться оцінка тестування. Це відбувається тільки при наявності позитивної реакції на розчин гістаміну (папула діаметром 3 мм і більше) і від"ємної реакції (відсутність папули) на негативний контроль.

Оцінку результатів ротаційного тесту уколом слід проводити таким чином: **негативна - 0, сумнівна - 1-2 мм, позитивна - 3-7 мм, виражено позитивна – 8-12 мм, гіперергічна - 13 мм і більше.**

При виявленні позитивної реакції на розчин певного лікарського препарату вона фіксується у медичних документах хворого (амбулаторна, стаціонарна карта) і цей препарат (та його хімічні аналоги) **забороняється для застосування!**

Вищенаведену технологію діагностики доцільно застосовувати лише при 1 типі (реагіновому) алергічних реакцій. Для етіологічної діагностики при 2-3 типах можуть застосовуватися лише лабораторні тести, при 4 типі - пластирні проби і лабораторні тести.

Протипоказання до шкірного тестування з лікарськими препаратами:

1. Перенесений хворим у минулому анафілактичний шок на введення будь-якого лікарського засобу, а також синдрому Лайела, Стівенса-Джонсона.

2. Ідентифікована алергічна реакція в минулому на препарат (чи його хімічний аналог), з яким має проводитися тестування;

3. Наявність загострень алергічних, шкірних захворювань, що роблять діагностику лікарської алергії небезпечною.
4. Наявність у хворого психічних захворювань, вагітності.
5. Дітям віком менше 5 років (дітям взагалі дозволяється проводити тестування не більше, як двома лікарськими препаратами одночасно).
6. Стадія декомпенсації важких хронічних захворювань (серця, нирок, печінки), важка форма цукрового діабету.

При лікуванні антигістамінними препаратами тестування забороняється на 5 днів після їх відміни, при лікуванні системними глюкокортикостероїдами - на 10 днів.

Тестування з лікарськими препаратами має проводитися під контролем лікаря-алерголога, чи лікарів, які пройшли спеціальну підготовку, включаючи заходи по наданню невідкладної допомоги особам з анафілаксією!

Прик-тест (чи тест уколом) є одним з найбільш безпечних шкірних алергологічних тестів. Незважаючи на це шкірне тестування з розчинами лікарських препаратів може проводитись лише при умові наявності фармакологічних препаратів та інструментарію для надання невідкладної допомоги.

Нагляд за особою, якій проведено тестування, повинен проводитися не менше, ніж 30 хвилин. При виникненні небажаних реакцій організму на шкірне тестування невідкладна медична допомога повинна надаватися згідно загальних принципів лікування при анафілактичних станах.

При наявності протипоказань до шкірного тестування з лікарськими препаратами, але загальній потребі у цьому, спірних, сумнівних чи складних випадках, перебігу лікарської алергії по 2, 3 чи 4 типу за класифікацією Джелла і Кумбса, хворого слід проконсультувати у лікаря-алерголога, за вказівкою якого можуть бути проведені лабораторні тести чи інше обстеження.

Слід пам'ятати, що шкірна діагностика МА через об'єктивні причини має обмежену інформативність і може розцінюватися лише як експрес-метод.

3 етап. Провокаційні проби.

Давно відомим провокаційним методом діагностики МА є розміщення під язик таблетки із ЛП і при появі неприємних відчуттів, оніміння язика тощо – реєстрація позитивної реакції. В цьому випадку таблетку слід видалити, прополоскати порожнину рота. Цей тест є вельми сумнівним, неспецифічним і небезпечним. Незначну діагностичну цінність також має широко відомий тест природної еміграції лейкоцитів в порожнині рота.

4 етап. Лабораторні тести.

4 етапом діагностики МА можуть бути лабораторні методи. Вони можуть застосовуватися при наявності протипоказань до шкірного та провокаційного тестування із ЛП, але нагальній потребі у цьому, спірних, сумнівних чи складних випадках. Літературні дані та власний багаторічний досвід (зважаючи на реальні можливості наших медичних установ) свідчить, що у якості таких тестів можуть бути запронованими: реакція інгібіції міграції лейкоцитів (мікрометод у капілярах), реакція

бластної трансформації лімфоцитів (мікрометод) та імунотермістометрія, ІФА, тест Шеллі, вивільнення гістаміну тощо).

Профілактика МА ділиться на заходи загального порядку і індивідуальні.

Заходи загального **порядку** включають боротьбу з поліпрагмазією, зміна порядку роботи аптечних установ, підвищення якості ЛП, що випускаються чи продаються, налагодження в установах охорони здоров'я методів раннього виявлення і профілактики МА, їх ретельний облік, заборона використання ЛП у якості консервантів, проведення роз'яснювальної роботи серед населення. До них також можна віднести покращення підготовки лікарів з питань МА, зміна порядку призначення ЛП в амбулаторних і стаціонарних закладах, ретельне обстеження хворих перед проведенням фармакотерапії тощо.

Індивідуальні заходи профілактики ЛА повинні здійснюватися безпосередньо особами, що приймають ЛП. Хворі повинні уявляти собі всю небезпеку ЛП і притримуватися певних мір попередження ускладнень фармакотерапії. В цьому їм повинні допомагати медпрацівники.

Лікування МА. Лікування МА являє собою вкрай складне завдання. Мова йде, по-суті, про симптоматичне лікування (невідкладна допомога при лікарському анафілактичному шоку описана окремо). Що стосується шкірних проявів МА, то їх лікування проводиться у відповідності з принципами лікування алергічних захворювань шкіри. Аналогічно підходять і до ліквідації проявів медикаментозного алергічного риніту і явищ бронхоспазму. З точки зору патогенетичного підходу, можна вважати, що при ліквідації наслідків алергічних реакцій 1 типу ефективними будуть блокатори H1 гістамінових рецепторів і системні ГКС, 2-3 типу – системні ГКС, 4 типу – ГКС у вигляді мазей і (при необхідності) системні ГКС. При виникненні МА до препаратів, які неможливо замінити (інсулін при цукровому діабеті, протитуберкульозні препарати при туберкульозі), можна спробувати застосувати СІТ. Однак це можна здійснити лише в спеціалізованому закладі фахівцями, що мають відповідну кваліфікацію і досвід.

Лікування синдромів Стівенса-Джонсона, і, особливо Лайєла, слід проводити спільно з реаніматологами. Проводиться інтенсивна дезінтоккаційна терапія (сольові, плазмозаміщуючі розчини, альбумін), введення глюкокортикостероїдів (до 32 мг і більше дексаметазону), місцеве лікування (зрошення шкірних покривів аерозолями з глюкокортикостероїдами, антибіотиками, видалення пухирів, залишків шкіри тощо), симптоматична терапія, антибіотикотерапія (з урахуванням схильності до МА і можливої перехресної сенсibilізації), еубіотики, при необхідності - реанімаційні заходи.

Найбільш типові помилки. Недооцінка проблеми МА, невміння визначити вид реакції на ЛП, порушення технології постановки шкірних проб з розчинами ЛП (без урахування типу реакції, без контрольного тестування, внутрішньошкірним методом тощо), продовження призначення ЛП, до якого є алергія, на фоні антигістамінних препаратів, ГКС.

Резюме. МА є досить поширеним АЗ, а в структурі побічних реакцій на ЛП займає 20-30%. Її попередження і діагностика повинна проводитися всюди, де призначаються ЛП, мусить бути етапною і включати збирання анамнезу, постановку удосконалених шкірних проб, провокаційні і лабораторні методи. Найбільш часто зустрічаються шкірні прояви МА, хоча можливі і гематологічні, респіраторні явища, анафілактичний шок. Лікувати МА практично неможливо: потрібно відмінити “винний” ЛП, провести симптоматичне лікування, ретельно підбираючи засоби. Потрібна організація профілактики МА на загальнодержавному, медичному і індивідуальному рівнях.

Розділ 13. ІНСЕКТНА АЛЕРГІЯ

Алергічні реакції на різного характеру контакти з комахами чи продуктами їх життєдіяльності (ужаленнях, укусах, вдиханні, контакті, попаданні до в ШКТ) позначаються як **інсектна алергія (ІА)**.

Перелік найбільш небезпечних у відношенні ІА комах включає:

1. Надсімейства Apoidea (бджолині), серед якого виділяють низку сімейств, зокрема сімейство Apidae. Воно представлене багатьма родами, в тому числі родом Apis (до нього входить вид *Apis mellifera* — медоносна бджола), род *Bombus* (джмелі) тощо;
2. Надсімейства Vespoidea (складчатокрилі оси), яке поділяється на низку сімейств, зокрема сімейство Vespidae (паперові оси, суспільні оси). Це сімейство включає низку родів, в тому числі роди *Vespa* та *Pseudovespa*, до яких відносяться усім відомі види звичайних ос, в тому числі вид — звичайна оса (*Pseudovespa vulgaris*), род *Vespa* (шершні), род *Polistes* (до нього входять різні види ос, що живуть малими групами).

Як вказує Р.М.Хайтов (2002), нараховується близько 420 видів комах, 75% яких живуть у 3 м над поверхнею землі чи до 30 см під нею. Найбільш небезпечними у відношенні ІА є бджоли, оси, мурахи, комарі, мухи, клопи, таргани. При ужаленнях до організму людини може потрапляти 36 -1000 мкг отрути, який має як виражені токсичні властивості, так і значну сенсibiliзуючу активність.

ІА реєструється у 0,4 - 4 % населення. Серед бджоловодів ІА зустрічається в 20% випадків. В США алергічні реакції частіше викликають ужалення складчатокрилих ос (47%), в тому числі “паперових” ос (14%), бджіл (27%), рідше шмелів і шершнів (6%). Є дані, що від укусів перепончатокрилих комах, внаслідок того, що ці реакції є переважно алергічними, гине більше людей, ніж від укусів скорпіонів і павуків (переважно токсичні реакції). У Великій Британії від укусів бджіл щорічно гине до 5 людей, в США – понад 100 людей.

При ужаленнях до організму людини може потрапляти 36 - 1000 мкг отрути, яка має як виражені токсичні властивості, так і значну сенсibiliзуючу активність.

Речовини-гістамінолібератори, що містяться в отруті комах, можуть викликати місцеву реакцію шкіри у здорової несенсибилізованої людини у вигляді помірної гіперемії, набрякlostі, болючості, свіrbіння. Це - частіше реакція на токсин, інколи подібна з алергічною, за рахунок гістаміну і гістаміноліберуючих речовин, що містяться в слині чи отруті комах. Такі реакції відрізняються від алергічної короткотривалістю і, як правило, не потребують лікування. Реакція на ужалення токсичного характеру (частіше при ужаленні одночасно багатьма комахами) характеризується переважно загальними симптомами: головним болем, нудотою, блювотою, підвищенням температури тіла. Виражені токсичні реакції спостерігаються у 5 - 7% людей і представляють небезпеку, головним чином, лише при одночасних численних укусах.

Як правило, алергічна реакція на ужалення має перебіг за негайним типом (ГНТ) з підвищенням в сироватці крові загального і алергенспецифічного IgE. Крім

того, отрута перепончатокрилих може стати причиною імунопатологічних захворювань, що мають перебіг за імунокомплексним типом з продукуванням IgG і IgM: сироваткоподібного синдрому, васкуліту, нефриту, тромбоцитопенічної пурпури, мієліту. Істинні алергічні реакції на укуси комах, як правило, з кожним наступним укусом мають все важчий перебіг і можуть закінчитися фатально. Виділяють *місцеві і загальні, ранні і пізні реакції на ужалення*.

Місцева алергічна реакція на ужалення виникає вже через кілька хвилин і проявляється гострим болем в місці укусу, вираженим свербіжем, гіперемією, появою папули і, інколи, набряком тканин, дрібноточечними відсівами навкруги. Як правило, вона зникає протягом 6 - 24 годин. Дуже складно диференціювати в подібних випадках суто алергічну реакцію від токсичної, оскільки комаха впорскує в шкіру велику кількість як біологічно активних речовин (гістаміну, гіалуронідази, фосфоліпази А, серотоніну), так і АГ.

При **пізній місцевій** IgE-залежній реакції набряк, гіперемія шкіри можуть розвинутиися через 4 - 6 годин після ужалення і зберігатися більше доби. Пізні IgG – залежні алергічні реакції на ужалення комахами розвиваються через 6 - 12 годин після ужалення і можуть проявлятися генералізованим васкулітом із залученням в процес судин шкіри, внутрішніх органів (нирок, печінки), ураженням нервової системи, що інколи нагадують синдром сироваткової хвороби. Описані і більш відстрочені реакції на укуси (імунокомплексні чи уповільненого типу), які можуть виникати через 2 - 20 днів після ужалення і проявлятися синдромом сироваткової хвороби, кропив'янки, набряку Квінке, геморагічним висипом.

Системна алергічна реакція може проявлятися головним болем, нудотою, блювотою, судомою, підвищенням температури тіла. Вона може бути вираженою в різній мірі, від легкої (загальний зуд тіла, висип у віддалених від укусу частинах тіла), до середньоважкої (явища утрудненого дихання, захриплості, дистанційних хрипів і свистів) і важкої – у вигляді анафілактичного шоку (падіння артеріального тиску, порушення свідомості, неконтрольоване сечовиділення і дефекація). Частіше системна реакція виникає через 20 - 60 хвилин після ужалення.

На користь алергічного характеру реакцій на укуси комах говорить їх повторюваність і, як правило, погіршення клінічного стану з кожним наступним укусом, позитивні шкірні проби з АГ відповідної комахи. На користь токсичних реакцій говорить однотипність проявів, незалежно від кількості укусів і виду комахи, що вкусила, від'ємні шкірні проби з інсектними АГ.

Лікування гострої реакції. Жало, що залишилося в шкірі хворого після укусу, необхідно видалити. На місце ужалення кладуть лід. При значній місцевій і загальній реакції підшкірно вводять 0,2 - 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну. Антигістамінні препарати 1 покоління вводять внутрим'язово. При максимально важких проявах ІА - анафілактичному шоку чи набряці гортані лікування відповідає наведеним вище методикам.

Профілактика важких проявів ІА виражається в попередженні укусів комахами і проявів наслідків ужалення у сенсibilізованих осіб. Для виконання

першого завдання, особам, що є контингентами ризику по розвитку ІА, в місцях, де можливий контакт з відповідними комахами, потрібно закривати більшу частину тіла одягом, взуттям, рукавичками, не їсти на відкритому повітрі, не користуватися ароматизованим милом, шампунями, іншою косметикою, в присутності комах не робити різких рухів. Хворий повинен мати при собі шприць з розчином епінефрину (або шприць та ампулу адреналіну) і вміти самостійно ввести препарат собі.

Другий згадуваний вид профілактики – попередження проявів гіперчутливості - забезпечується проведенням СІТ АГ, виготовленими із тіла або отрути відповідної комахи.

СІТ проводять тільки хворим з негайною реакцією на ужалення, при інших формах алергії вона є неефективною. Це вирішується після кожного тестування з відповідними АГ. СІТ виконується особам, що страждають на системні реакції на укуси комах, тільки при наявності у них позитивних результатів тестування з відповідними інсектними АГ.

Тривалість проведення СІТ інсектними АГ складає 3 роки (з урахуванням підтримуючої імунотерапії) у осіб з мало вираженими алергічними реакціями на укуси комах і 5 років – у осіб з анафілактичними реакціями. Її ефективність, за даними більшості авторів, перевищує 90%.

Таблиця 53

ПРЕПАРАТИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ

Назва	Форма	Прийом
Адреналіну гідрохлорид	Ампули 0,1% розчин по 1,0 мл	Ввести підшкірно при системній реакції
Системні глюкокортикостероїди (дексаметазон, преднізолон, дипроспан)	Розчини для ін'єкцій	Ввести внутрішньовенно крапельно або струйно при системній реакції
Системні глюкокортикостероїди (преднізолон)	Таблетки по 5 мг	Починаючи з 15-20 мг на добу в першій половині дня, при залученні регіонарних лімфовузлів
Блокатори Н1 гістамінових рецепторів II та/або III поколінь (один або 2 препарати одночасно)	Таблетки	1(2) рази на добу на протязі 7-14 днів
Глюкокортикостероїдні мазі	Мазі, креми	2-3 рази на добу в місцях укусів

Типові помилки. Дуже часто за інсектну алергію сприймаються токсичні реакції на ужалення комах – шкірне тестування з АГ дозволяє вирішити цю проблему. Введення антигістамінних препаратів після ужалення без попереднього вимірювання

артеріального тиску може привести до колаптоїдного стану. Лікарі не завжди вважають за потрібне роз'яснити хворому, що тільки СІТ інсектними АГ може надійно захистити їх від смертельної небезпеки вірогідного анафілактичного шоку.

Резюме. Істинна інсектна алергія (ІА) зустрічається рідко, але у окремих осіб може мати важкий і навіть фатальний перебіг. Розрізняють токсичні і алергічні реакції на ужалення комах. Серед останніх виділяють місцеві і загальні реакції. Хворий з ІА повинен притримуватися заходів профілактики, вміти надати собі першу долікарняну допомогу. Кращим засобом попередження трагічних наслідків ІА є проведення СІТ інсектними АГ, які є в Україні.

Розділ 14. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ У АЛЕРГОЛОГІЇ.

В цьому розділі ми наведемо інформацію про відносно найбільш розповсюджені і небезпечні стани у алергології – **анафілактичний шок, гострий перебіг бронхіальної астми, набряк Квінке в зоні життєво важливих органів**. Цими станами, безумовно, не вичерпуються невідкладні стани, що є обумовленими АЗ, бо також описані випадки важких анафілактичних реакцій на латекс, фізичне навантаження, різке охолодження тощо. Слід відмітити, що в нашій країні уява про анафілаксію дещо відрізняється від прийнятого в багатьох країнах світу. Так, ми звикли утотожнювати анафілаксію з анафілактичним шоком, тобто вкрай важкими проявами алергії. У іноземній літературі можна знайти описання легкого або середньоважкого перебігу анафілактичних реакцій, тобто, вона практично може не відрізнятися від описаних вище проявів АЗ.

Анафілактичний шок.

Анафілактичний шок – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різке зниження артеріального тиску, порушення діяльності центральної і периферичної нервової систем, ендокринні розлади, дихальна недостатність тощо).

Найбільш реальними причинами анафілактичного шоку є медикаментозна, інсектна і харчова алергія.

В СРСР, при незадовільно налагодженій реєстрації анафілактичних реакцій, за період з 1970 по 1980 роки офіційно було зафіксовано 520 випадків анафілактичного шоку, 48 з яких закінчилися летально (9,2%), що склало, приблизно, 1 випадок на 5 млн. населення на рік. В Онтаріо (США) реєструється 4 випадки шоку на 10 млн. населення, в Мюнхені (Германія) - 79 випадків на 100 тис. населення. В США анафілаксія реєструється у 1 з 3000 пацієнтів, що є причиною близько 500 летальних випадків на рік (Р.М.Хайтов, 2002).

Основними клінічними проявами анафілактичного шоку є:

- порушення гемодинаміки;
- порушення дихання (задишка, бронхоспазм, ядуха);
- порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, пронос);
- шкірний висип (кропив'янка, інші екзантеми, набряк Квінке).

Шок інколи може бути вельми подібним з психопатологічними станами (непритомність, втрата свідомості тощо), анафілактоїдними реакціями, що обумовлені виділенням медіаторів алергії без попередньої імунологічної реакції – за рахунок надмірного прийому їжі, продуктів з високим вмістом гістаміну. Дуже рідко імітувати шок можуть різні коми, різке охолодження при холодовій кропив'янці, аспірація, інфаркт, емболії, спонтанний пневмоторакс, ортостатичний колапс, гіпервентиляційний синдром.

Нижче ми наводимо ознаки, що дозволяють розмежувати найбільш подібні з анафілактичним шоком стани.

**Диференційно-діагностичні ознаки анафілактичного шоку
і подібних станів**

Ознаки	Істинний анафілактичний шок	Психопатологія	Анафілактоїдні реакції
Причини	Введення ліків, укуси комах, вживання в їжу мінімальної кількості продукту	Небезпека, загроза, емоції, біль	Вживання в їжу значної кількості продукту, внутрішньовенне введення значної кількості препарату
В анамнезі шок чи важкі прояви алергії	часто	ні	ні
Попередні психопатологічні стани	ні	часто	ні
Зниження тиску, прискорення пульсу, задишка	є	ні	є
Свербіння і цианоз	є	ні	є
Наявність АЗ в анамнезі	є	ні	ні

Лікарський анафілактичний шок (ЛАШ) - найбільш важкий генералізований прояв МА, обумовлений перебігом імунологічної реакції 1 типу і виділенням великої кількості цитокінів, що супроводжується вираженими порушеннями діяльності різних органів і систем (серцево-судинної, нервової, дихальної тощо).

Найбільш часто ЛАШ розвивається на введення рентгенконтрастних діагностичних препаратів, пеніцилінів, похідних піразолону, вітамінів групи В. При парентеральному введенні препаратів ЛАШ розвивається звичайно негайно, при пероральному – через 30-60 хвилин.

У зв'язку з переважним включенням тих чи інших патогенетичних механізмів перебіг ЛАШ може варіювати. А.С.Лопатін (1983) виділяє типову форму ЛАШ, а також варіанти: гемодинамічний, асфіктичний, церебральний і абдомінальний. В структурі всіх форм ЛАШ частота цих варіантів складає, відповідно, 55,4%, 20,0%, 11,5%, 8,1% 5,0%.

При **типовій формі** ЛАШ хворі інколи не встигають повідомити про погіршення самопочуття, можуть вказувати на відчуття жару, зрідка - на нудоту, блювання. При об'єктивному огляді відмічається гіперемія чи блідість шкіри, висип, набряк губ, повік. У хворих нерідко розвиваються судоми кінцівок, потім - неконтрольовані сечовиділення і дефекація. Пульс, як правило, слабкий, частий, тони

серця глухі. Дихання частіше всього поверхневе, часте, з дистанційними хрипами. При аускультатії можуть вислуховуватися свистячі хрипи, які інколи зникають на фоні задишки, що посилюється.

При **гемодинамічному варіанті** ЛАШ на перший план виходять симптоми порушення діяльності серцево-судинної системи, спостерігається спазм (блідість) чи розширення (гіперемія) периферичних судин. Артеріальний тиск знижений.

Асфіктичний варіант ЛАШ проявляється гострою дихальною недостатністю, яка обумовлена бронхоспазмом, набряком слизової оболонки бронхів.

Церебральний варіант ЛАШ характеризується переважанням порушень у діяльності ЦНС: психомоторним збудженням, порушеннями свідомості, судомою, епілептиформними нападами, рідше - симптомами набряку мозкової тканини.

При **абдомінальному варіанті** ЛАШ основні ознаки - різкий біль в животі, симптоми подразнення очеревини. Можливою є поява загрудинного болю, що симулює інфаркт міокарду.

А.С.Лопатін (1983) виділяє також 5 типів перебігу ЛАШ: гострий злоякісний (летальність - 88,6%), гострий доброякісний (летальність - 6%), затяжний (летальність - 8,6%), рецидивуючий (летальність - 14,3%), абортивний (летальність - 0%). Всього ж летальність при ЛАШ складає 0,48% від всіх випадків МА.

Подібний перебіг має анафілактичний шок від укусів комах, вживання в їжу деяких харчових продуктів.

Лікувальні заходи при анафілактичному шоці будь-якого походження повинні базуватися на основних механізмах його патогенезу.

Вони повинні включати:

1. Припинення надходження алергену (АГ) до організму хворого.

У випадку надходження АГ парентерально (лікарський препарат, отрута комах при ужаленні) слід накласти джгут вище місця введення АГ на 25 хв (кожні 10 хв слід послабляти джгут на 1-2 хв), прикласти до цього місця лід на 15 хв; обколоти це місце 0,3 - 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

При пероральному надходженні АГ доцільно спробувати його видалити чи зв'язати (промивання шлунку, введення сорбенту – активованого вугілля, аеросілу, поліфепану), в подальшому призначити послаблюючі, очищуючі клізми.

2. Заходи, що спрямовані на відновлення гострих порушень функцій кровообігу і дихання. Підшкірно вводиться 0,1% розчин адреналіну в дозі 0,1 - 0,5 мл (при необхідності повторити введення через 20-40 хв під контролем рівня артеріального тиску). При нестабільній гемодинаміці з безпосередньою загрозою для життя можливо внутрішньовенне введення адреналіну. При цьому 1 мл 0,1% розчину адреналіну розчиняється в 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводиться з початковою швидкістю 1 мкг/хв (1 мл в хв). При необхідності швидкість введення може бути збільшеною до 2-10 мкг/хв. Внутрішньовенне введення адреналіну проводиться під контролем тиску.

3. Компенсація адренкортикальної недостатності, що виникла. З цією метою проводиться введення глюкокортикостероїдів внутрішньовенно - гідрокортизону (4 мг/кг), преднізолону (1-2 мг/кг) кожні 6 годин.

4. Нейтралізація і інгібіція в крові медіаторів алергічної реакції. З цією метою корисним може бути проведення плазмаферезу, ентеросорбції.

5. Підтримка життєво важливих функцій організму чи реанімація при вкрай важких станах чи клінічній смерті.

Конкретну послідовність дій при анафілактичному шоці наведено нижче:

Перша долікарняна допомога .

1. негайно припинити введення алергену, хворого покласти (голова повинна бути нижче ніг), повернути голову на бік, висунути нижню щелепу, видалити зйомні зубні протези.

2. Обколоти місце ін'єкції 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл 0,9% розчину хлористого натрію.

3. До місця ін'єкції прикласти лід або грілку з холодною водою на 10-15 хвилин.

4. В кінцівку ввести 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну (дітям 0,15- 0,3 мл).

5. негайно викликати лікаря.

Перша лікарська допомога. Якщо виконані пункти 1-5 і немає позитивного ефекту, необхідно:

1. Ввести 0,3-0,5 мл (дітям 0,15 - 0,3 мл) 0,1% розчину адреналіну підшкірно з інтервалами 5-10 хвилин. Кратність та доза адреналіну, що вводиться, залежить від тяжкості реакції та показників артеріального тиску. При тяжкому анафілактичному шоці розчин адреналіну необхідно ввести внутрішньовенно в 20 мл 40% розчину глюкози. Загальна доза адреналіну не повинна перевищувати 2 мл (дітям 1 мл) 0,1% розчину. Слід пам'ятати, що повторне введення малих доз адреналіну більш ефективно, ніж однократне введення великої дози.

2. Якщо артеріальний тиск не стабілізується, необхідно негайно починати внутрішньовенне крапельне введення норадреналіну (або мезатону) 0,2 - 1,0 - 2,0 мл на 500,0 мл 5% розчину глюкози.

3. Внутрішньом'язово або внутрішньовенно струминно ввести глюкокортикостероїдні препарати: преднізолон 60-120 мг (дітям 40-100 мг), дексаметазон 8-16 мг (дітям 4-8 мг) або гідрокортизон сукцинат або гемісукцинат 125-250 мг (дітям 25-125 мг).

4. Внутрішньом'язово ввести 2,0 мл (дітям 0,5-1,5 мл) розчину тавегілу 0,1% або супрастину 2,5% під контролем артеріального тиску.

5. При бронхоспазмі внутрішньовенно вводиться 10,0 мл (дітям 2-8 мл) 2,4% розчину еуфіліну на 0,9% розчині хлористого натрію.

6. Серцеві глікозиди, дихальні аналептики (строфантін, корглікон, кордіамін) вводять за показаннями.

7. При необхідності слід відсмоктати слиз з дихальних шляхів, блювотні маси та проводити оксигенотерапію.

8. Всі хворі з анафілактичним шоком повинні бути госпіталізовані. Транспортування хворих проводиться після виведення із загрозливого стану або реанімаційною бригадою, оскільки в ході евакуації можливе повторне падіння артеріального тиску та розвиток колапсу.

Дози препаратів, та тактика лікаря визначаються клінічною картиною, однак, у всіх випадках необхідно, в першу чергу, введення адреналіну, глюкокортикоїдів, антигістамінних препаратів.

Введення антигістамінних препаратів фенотіазінового ряду (піпольфен, дипразін та ін.) та препаратів кальцію не рекомендується.

Гострий важкий перебіг БА.

В минулому цей стан мав назву «астматичного стану». Традиційно під цим малася на увазі ситуація, коли епізод важкого загострення БА тривав понад 24 години. Зараз більш поширеними термінами є „загострення астми”, „важке загострення астми”, „гостра важка астма”. Ознаками розвитку гострого важкого перебігу БА є:

А) скарги: посилення задишки, кашлю, поява свистячих хрипів, низька ефективність бронхолітиків;

Б) об’єктивні дані: підвищена частота дихань, вимушена поза хворого, участь в акті дихання допоміжної мускулатури, вислуховування свистячих хрипів;

В) функціональні дані: зниження ПСВ чи ОФВ₁ нижче, ніж 70% від нормативної величини.

В останні роки з метою прогнозування загрози гострого важкого перебігу БА застосовується визначення у конденсаті повітря, що видихається, деяких маркерів (ейкозаноїдів, нітритів, перекису водню тощо).

При трактовці стану “гострий важкий перебіг БА” лікар повинен:

1. При можливості – припинити контакт хворого з АГ.
2. Поставити під сумнів правильність і адекватність лікування БА.
3. Виявити можливу наявність ускладнення БА (ателектаз, спонтанний пневмоторакс) чи наявність супутніх захворювань (інфекції, пневмонія).
4. Виключити наявність медикаментозної, харчової, інсектної алергії.

При виявленні будь-яких вищеперерахованих ознак проводяться відповідні заходи. Якщо стан хворого є обумовленим виключно гострим перебігом БА, необхідно:

1) дати можливість звичайним способом зробити хворому 2 вдихи β_2 -агоністами адренорецепторів короткої дії (сальбутамол, фенотерол), бажано – через спейсер. При неефективності (і наявності можливості) - через небулайзер (1-2 небули сальбутамола (2,5 – 5,0 мг) на інгаляцію чи – по 0,5-1,5 мл розчину фенотеролу в фізіологічному розчині на протязі 5-10 хвилин. Якщо покращення не настає, проводять повторні інгаляції сальбутамолу по 2,5 мг кожні 20 хвилин на протязі години. При неефективності, проводять повторні інгаляції тієї ж дози препарату кожні 20 хвилин. Дітям 0,5 –1,0 мл (10-20 крапель) на 1 інгаляцію;

2) інгаляції беродуалу через небулайзер. За допомогою небулайзера інгаляційні β_2 -агоністи можуть бути використані в значно більш високих дозах і на протязі більш тривалого періоду, включаючи безперервне інгаляційне введення

розчинів сальбутамолу чи тербуталіну. Введення сальбутамолу через небулайзер при гострому важкому перебігу астми потрібно здійснювати якомога раніше, навіть в умовах амбулаторії чи швидкої допомоги;

3) ввести внутрішньовенно крапельно ГКС (гідрокортизон – з розрахунку 4 мг/кг, а преднізолону - 1-2 мг/кг кожні 6 годин);

4) оксигенотерапія у концентрації, що дозволяє досягти адекватного насичення киснем (рівень сатурації кисню у 90% і більше);

5) при неефективності – інтубація хворого з проведенням штучної вентиляції легень, можливо також застосування фторотанового наркозу, епідуральної блокади.

Ознаками покращення стану хворого (початок „виходу” з гострого важкого перебігу БА) є покращення загального стану хворого, зменшення страху смерті, задишки, кількості сухих хрипів, погіршення показників ПСВ, ОФВ₁.

Набряк Квінке в життєво небезпечних локалізаціях.

Набряк Квінке характеризується набряком дерми і підшкірної клітковини і навіть інколи поширюються на м’язи. Локальні ураження спостерігаються в місцях з пухкою клітковиною, найбільш частою локалізацією є губи, повіки, слизові оболонки порожнини рота (язик, м’яке піднебіння, мигдалики). Небезпечним є набряк Квінке в області гортані, який зустрічається в 25% всіх його випадків. Виникнення набряку гортані проявляється охриплістю голосу, "гавкаючим" кашлем, утрудненим диханням, інспіраторно-експіраторною задишкою, шумним і стридорозним диханням, цианозом обличчя, тривогою хворих. Якщо набряк поширюється на трахею, бронхи, то розвивається бронхоспастичний синдром і є вірогідною смерть від асфіксії. При легкій і середній важкості набряк гортані триває від 1 години до доби. Після затихання гострого періоду деякий час залишається осиплість голосу, біль в горлі, утруднене дихання, в легенях вислуховуються сухі хрипи.

При локалізації набряку на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту (ШКТ) це проявляється абдомінальним синдромом, який починається з нудоти, блювання. Після приєднується гострий біль (спочатку локальний, потім - по всьому животу), що супроводжується метеоризмом, посиленою перистальтикою. В цей період може спостерігатися позитивний симптом Щьоткіна-Блюмберга. Закінчується приступ профузним проносом. Абдомінальний набряк в 30% супроводжується шкірними проявами.

При локалізації набряку Квінке на обличчі в процес можуть залучатися серозні мозкові оболонки з появою менінгіальних симптомів і судом.

Надання допомоги при набряку Квінке.

1. Припинення надходження алергену (лікарського, харчового).

2. Введення антигістамінних препаратів (тавегілу 0,1% по 2 мл 2 рази на добу з переходом на пролонговані антигістамінні препарати (телфаст, аллертек) – 1 таблетка на добу.

3. Внутрішньовенне введення ГКС: преднізолон (дорослим - 60-120 мг, дітям – з розрахунку 2 мг на 1 кг маси тіла).

4. Симптоматичне лікування.

5. При загрозі ядухи – інтубація трахеї, штучна вентиляція легень.

Загрозливі стани у алергології можуть виникати з вини лікаря чи самого хворого. Так, лікар може невірно поставити діагноз, в зв'язку з чим може бути призначено неадекватну терапію, невірно може бути оціненою важкість перебігу захворювання; лікар може не мати достатніх знань з фармакотерапії АЗ, внаслідок чого з'являється потяг до поліпрагмазії, помилки у дозуванні препаратів, несумісність препаратів, що призначено тощо. Можуть бути помилки при проведенні СІТ, що також може вести до анафілактоїдних реакцій.

Хворий, навіть при станах, що загрожують його життю, може не звертатися до лікаря, ігнорувати його рекомендації, займатися самолікуванням чи лікуватися у непрофесіоналів.

Зважаючи на скороминучість і важкість невідкладних станів, пов'язаних з алергією, їх ознаки та алгоритм надання допомоги повинні знати не тільки лікарі всіх спеціальностей, але й середні медичні працівники, а проінформованими про них має бути все населення.

Типові помилки. Стани, пов'язані з АЗ, що загрожують життю хворого, можуть виникати як з вини лікаря, так і з вини самого хворого. З вини лікаря може бути невірно встановлено діагноз чи визначено важкість захворювання, він може помилятися у дозуванні ЛП, їх сумісності з іншими ЛП, зловживати поліпрагмазією тощо. Хворий, навіть при загрозі важкого стану чи загострення АЗ, може не звертатися за допомогою, ігнорувати рекомендації лікаря, лікуватися у непрофесіоналів тощо.

В зв'язку з організаційними недоліками хворий з загостренням БА може не отримати адекватної допомоги, нерідко має місце передозування β_2 -агоністів, відсутність небулайзерів.

Відсутність перестороги в медичному закладі відносно анафілактичного шоку (необізнаність лікарів з основами надання невідкладної допомоги, відсутність відповідних аптечок, реанімаційного блоку) може призвести до смерті хворих з АШ.

Недооцінка небезпеки набряку Квінке може призвести до запізнення із наданням невідкладної допомоги. Невміння провести інтубацію хворим із набряком у гортані також знижує шанси цих хворих на виживання.

Розділ 15. СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ТА АЛЕРГІЯ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ.

Синдром хронічної втоми (СХВ) клінічно характеризується поєднанням поліморфних астенічних, субдепресивних, неврастенічних, нейроциркуляторних розладів. Він часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції (ангіна, ГРВІ) і тому на перших етапах його дослідження СХВ часто найменували „післяінфекційним синдромом хронічної втоми”. Початково увага дослідників до цього нового на той час патологічного стану було пов’язано із виникненням епідемії СХВ у першій половині 80-х років у США в курортній місцевості близько озера Тахо (Тахо), яке знаходиться на кордоні штатів Каліфорнія і Невада. Ця епідемія нового, на той час невідомого, захворювання охопила декілька тисяч осіб молодого, найбільш працездатного віку, особливо жінок, які хворіли на СХВ у 8 – 10 раз частіше, ніж чоловіки. У той час було встановлено, що при СХВ мають місце дві групи симптомів, по-перше, ті, які характерні для хронічної інфекційної хвороби (субфебрилітет, збільшення та чутливість окремих груп лімфатичних вузлів, загальнотоксичний синдром) та, по-друге, симптомокомплекс, який характерний для межової нервово-психічної патології (підвищена слабкість, хронічна втома, яка не проходить після відпочинку, дратівливість тощо). Вельми важливим аспектом цієї патології є те, що СХВ має тенденцію до прогресування, причому, за даними американських авторів, які спостерігали епідемію СХВ на озері Тахо, більшість хворих поступово втрачали працездатність.

СХВ – це ще недостатньо відомий широкій лікарській громадськості стан, описаний під такою назвою вперше в 1984 р. А. Ллойдом і співавт. (*Lloyd A.R. e.a.*) у статті “Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome” і в подальшому Д. Бухвальдом (*Buchwald D.*) у 1989 р. у статті “The post-infectious chronic fatigue syndrome: laboratory abnormalities”. Найхарактернішою ознакою СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить з часом до значного зниження працездатності – як розумової, так і фізичної. За останні 15 років цей синдром детально вивчався за кордоном, внаслідок чого встановлено, що розвиток СХВ супроводжується імунною дисфункцією з формуванням вторинного імунодефіциту. У США створений Національний центр по вивченню СХВ (CFIDS Association) і видається спеціальний журнал: *The CFIDS Chronicle*. J. CFIDS Association. Виражений дисбаланс імунної системи у хворих СХВ є причиною того, що в країнах СНД його дослідженням займаються в даний час переважно фахівці в області клінічної імунології, а назва захворювання останніми роками трансформувалася і звучить так: синдром хронічної втоми та імунної дисфункції. Вважається, що СХВ – патологія, в достатній мірі обкреслена по своїй клініці і характеру імунних порушень, тому за останні роки більшість дослідників вважає, що вже є достатні підстави для виділення її як самостійної нозологічної форми.

Вже перші дослідження показали, що в етіопатогенезі СХВ деяке значення має інфікування хворих вірусами родини *Herpesviridae*, особливо персистенція вірусу

Epstein-Barr, оскільки у пацієнтів відмічали підвищені титри антитіл до даного вірусу, в тому числі класу Ig M. Однак, спроби лікування СХВ за допомогою противірусних препаратів, зокрема ацикловіром, виявилися марними; тому низка дослідників висловилися проти вірусної етіології даного синдрому. Однак, інші дослідники в розвитку СХВ визначну роль надають саме персистуючій вірусній інфекції, зокрема викликану лімфотропним герпесвірусами, ретровірусам, ентеровірусам. Це пов'язано із тим, що прогресування СХВ супроводжується вираженими змінами імунітету, в тому числі підвищенням титру антинуклеарних антитіл, зниженням вмісту імуноглобулінів А та G, пригніченням активності НК-лімфоцитів та кількості Т-лімфоцитів і ін., що характерно для хронічної вірусної патології.

З точки зору психіатрів, виділення СХВ в якості окремої хвороби свідчить про пошук соматичної („біологічної“) основи багатьох неспецифічних непсихотичних (невротичних, прикордонних) розладів, які супроводжуються чітко вираженими зсувами імунологічних показників (Александровський Ю.А., Чехонин В.П., 2005). На цьому шляху можлива розробка патогенетично обґрунтованих методів терапії, насамперед використання імунотропних засобів сумісно з антидепресантами і іншими психотропними препаратами (Александровський Ю.А., 2006).

У теперішній час існує декілька теорій, які пояснюють етіологію і патогенез СХВ. На думку професора *J. Goldstein* (Каліфорнія, США), хвороба викликається поки що точно не встановленим вірусом, який здатний до тривалої персистенції в організмі хворих. За даними цього дослідника, це може бути один з герпес-вірусів, зокрема вірус Epstein-Barr (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу 1 і 2 типу (HHV-1, 2), вірус герпесу 6-го типу (HHV-6), віруси Коксаки А або В, ентеровіруси і ін., що підтверджується рядом дослідників.

Патогенез СХВ *J. Goldstein* визначає як мультипричинний розлад нейроімунних механізмів, який виявляється у генетично схильних осіб в результаті активації інфекційними (вірусними) агентами імунної системи і дисрегуляції ЦНС, переважно порушення функціональної активності її скронево-лімбічної області. Лімбічна система, як відомо, не тільки бере участь в регуляції активності вегетативних функцій, але в значній мірі визначає „профіль“ індивідуума, його загальний емоційно-поведінковий фон, працездатність і пам'ять, забезпечуючи тісний функціональний взаємозв'язок соматичної і вегетативної нервових систем. Латентна вірусна інфекція, яка характеризується періодичним загостренням, може призводити до хвороби при дії ряду можливих несприятливих факторів, зокрема важкого емоційного стресу, шкідливих чинників зовнішнього середовища, інтоксикацій, травм, хірургічних втручань, вагітності і ін.

Інша теорія відводить головну роль у патогенезі СХВ психологічним чинникам з переважанням імунодисрегуляції. При цьому нейропсихологічні розлади визнані одним з діагностичних критеріїв СХВ. *G. Taerk e.a.* відзначали істотне в порівнянні з контрольною групою підвищення частоти розвитку депресивних станів серед хворих на СХВ. Дійсно, багато дослідників, особливо психоневрологів, вважають, що депресія як преморбідний стан зустрічається у хворих з СХВ суттєво частіше, ніж у пацієнтів з іншою

патологією, але з відсутністю ознак хронічної втоми. Однак, роль депресії в розвитку СХВ важко оцінити, оскільки багато соматичних ознак первинної депресії співпадають з клінічною симптоматикою при СХВ (Кутько І.І. та співав., 2000). Отже, у кожному конкретному випадку лікар, який спостерігає хворого з даною патологією, повинен вирішувати, чи є психічний розлад причиною або складовим компонентом клініки СХВ. При цьому можна припустити, що хоча б частково імунологічні зрушення при СХВ можуть бути обумовлені супутньою депресією (Фролов В.М., Кутько І.І., 2001). В той же час, на думку групи провідних дослідників СХВ з Вашингтонського університету (США), депресивні стани і інші психологічні проблеми, асоційовані з хронічною втомою, є результатом цієї втоми або обумовлені імунологічними і психологічними дисфункціями.

Численні дані указують на те, що при СХВ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення. Існує велике число „пускових механізмів”, що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, таких як інтерферони (ІФН) і інтерлейкіни (ІЛ). Можна вважати, що у хворих з СХВ ці механізми порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології.

Рахується, що в даний час не існують специфічні лабораторні тести, які однозначно указували б на наявність або відсутність у пацієнта СХВ. Більш того, дані, що приводяться різними дослідниками, говорять про можливість зміни багатьох лабораторних показників як у бік їх збільшення, так і зменшення. Наприклад, за деякими джерелами (Kennedy G., 2004), у 20% хворих з СХВ спостерігається лейкоцитоз і у такої ж кількості – лейкопенія. Відносний лімфоцитоз наголошується в середньому в 22% випадків (від 0% до 71%, за різними даними). Австралійські дослідники, навпаки, знайшли лімфопенію у 28% хворих на СХВ. Є відомості, що у 30% хворих у крові присутні атипові мононуклеари (лімфомоноцити) і в 48% випадків спостерігається моноцитоз (Amel Kashipaz M.R., 2003). Згідно даним В.Н. Natelson (1998), у 31% пацієнта з наявністю СХВ відмічається вірогідне зниження рівня сироваткових імуноглобулінів класів А, G і М. За даними інших дослідників, у 28% хворих на СХВ рівень імуноглобулінів А та G навпаки був збільшений. Прояви дисфункції імунної системи у хворих СХВ виражався також в зниженні цитолітичної активності НК-клітин; підвищенні рівнів ІЛ-1 α , ІЛ-2 і ІЛ-6 та α -ІФН у крові; зміні кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів (Skowera A., 2004).

Важливо, що усі автори одностайно стверджують, що у більшості пацієнтів із СХВ захворювання супроводжується алергічними проявами, включаючи підвищену шкірну реакцію до цілого ряду алергенів і збільшення рівня циркулюючого Ig E у сироватці крові. За нашими даними, в анамнезі у 85% хворих на СХВ мали місце алергічні реакції за типом харчової або медикаментозної алергії, які частіше за все характеризувалися появою ураження шкіри та слизових оболонок у вигляді уртикарного, плямистого, рідше плямисто-геморагічного висипу. Із харчових продуктів, які обумовлювали виникнення уражень шкіри по типу кропивниці, у хворих на СХВ частіше мали значення яйця (курячі або качині), молоко, цитрусові – лимони та

апельсини, полуниця. В окремих хворих встановлені алергічні реакції на зернисту ікру, рибу, мед. Крім того, було встановлено, що в динаміці формування СХВ у багатьох хворих, особливо жінок, виникають алергічні реакції на шерсть домашніх тварин, особливо кішок та собак. Частіше ці реакції мають характер бронхообструктивного синдрому. Це призводить до того, що хворі вимушені відказатися від знаходження у домі своїх домашніх улюбленців, оскільки алергічні реакції мають тенденцію до посилення.

Дуже цікаво, що більшість жінок, які страждають на СХВ відмічають погану переносимість запахів дешевих чоловічих одеколонів та інших парфумів, наприклад лосьйонів та кремів, які чоловіки застосовують після гоління. За результатами наших досліджень, у деяких родин на цьому ґрунті виникають суперечки, оскільки жінка починає майже „задохатися” у присутності свого чоловіка після його ранкового гоління (скоріш за все алергія в таких випадках має чітко виражений бронхообструктивний компонент). На жаль, більшість чоловіків не розуміють жінок у цьому плані та вважають, що вони вередують і навіть вже не кохають своїх чоловіків. Ми підкреслюємо цю важливу обставину, оскільки розумна позиція лікаря тут має велике значення для збереження сім'ї і вимагається пояснювати чоловікам особливості захворювання їх жінок.

Дуже характерним для хворих на СХВ є також алергія на лікарські засоби, особливо антибіотики, сульфаніаміди, нестероїдні протизапальні препарати та вітаміни групи В. Ми досить часто відмічали алергічні прояви за типом кропивниці у хворих на СХВ при вживанні аскорбінової кислоти, аспірину, індометацину та інших нестероїдних протизапальних препаратів (індометацин, моваліс та інш.). В анамнезі в окремих випадках у хворих на СХВ мали місце і більш тяжкі прояви лікарської алергії у вигляді синдрому Лаєла або Стивенса-Джонсона, які потребували тривалого лікування в умовах стаціонару. У цілому, оскільки у хворих на СХВ дуже часто відмічалися повторні випадки ГРВІ, ангіни або загострення хронічної бронхо-легеневої патології, вони вживали значну кількість ліків. При цьому встановлено, що зі збільшенням тривалості збереження СХВ частота виявлення лікарської алергії також суттєво підвищилася, при чому в багатьох випадках поступово зростала кількість ліків, при вживанні яких реєструвалися алергічні прояви. Більш, ніж у 15% хворих на СХВ із тривалістю захворювання більше 5 років реєструвалася поліалергія на значну кількість ліків.

Взагалі при клінічному обстеженні та ретельному зборі анамнезу у всіх хворих на СХВ встановлено зростання частоти ГРВІ, ангін, які, як правило, мають змішану вірусно-бактеріальну етіологію, а також загострень хронічної фонової патології ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, гайморит).

СХВ також характеризується зниженням фізичної та розумової працездатності, безсонням вночі та сонливістю вдень, підвищеною стомлюваністю, часто немотивованою тривогою, погіршення пам'яті на текучі події, періодичним субфебрилітетом, першінням і болем у горлі, пов'язаним із наявністю хронічного тонзиліту та фарингіту, почастищення випадків рецидивуючого Гермесу внаслідок

наявності хронічної персистоючої герпетичної інфекції. Ця обставина особливо важлива для патогенезу СХВ, оскільки відомо, що вірус простого герпесу (ВПГ) при тривалому збереженні в організмі внаслідок його персистенції сприяє подальшому пригніченню імунітету, особливо його клітинної ланки, і в той же час нерідко обумовлює підвищення алергічного настрою організму у зв'язку з активацією В-клітинної ланки імунітету (Фролов А.Ф., 1994; 2000). Відомо, що у хворих з частими рецидивами герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ як першого, так і другого типів, імунокорекція за допомогою імуноактивних препаратів, які містять баластні білки (тактивін, тималін), нерідко викликають алергічні реакції, і тому при імунокорекції та імунореабілітації таких хворих доцільне використання синтетичних препаратів (тимогену, імунофану, поліоксидонію), в яких баластні білки та інші потенційно алергічні речовини відсутні (Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., 2006).

При проведенні епідеміологічних та імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості та імунного статусу хворих на СХВ виявилось, що максимально виражені зміни з боку імунограм реєструвалися в осіб, що працюють на підприємствах із значними професійними шкідливостями (гірновугільна, металургійна, хімічна та коксохімічна промисловість) або проживають в екологічно несприятливих зонах поблизу таких підприємств, які є джерелами екологічного забруднення довкілля (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998). У таких хворих на СХВ разом з вищезгаданими клінічними проявами, відмічалось суттєве почастищення алергічних захворювань, таких як бронхіальна астма, алергодерматози, втому числі контактний алергічний дерматит, полінози, алергічні синуїти і ін. Зміни імунологічних показників при цьому виявлялися підвищенням спонтанної і антигеніндукованої проліферації лімфоцитів і зниженням відповіді та мітогени (ФГА).

Типові імунологічні зміни у хворих на СХВ, за нашими даними, характеризувалися суттєвими зсувами з боку показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Вони характеризувалися Т-лімфопенією різного ступеня вираження та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який характеризувався різноманітними змінами абсолютної та відносної кількості клітин з Т-хелперною та Т-супресорною активністю. Показово, що у хворих на СХВ з наявністю алергічних провів зсуви імунологічних показників виявлялися суттєвим зниженням кількості Т-супресорів (CD8) та водночас активацією В-клітинної ланки імунітету. Зміни з боку формули периферійної крові в таких хворих нерідко характеризувалися лейкопенією, лімфопенією або навпаки помірним лімфоцитозом. З Т-клітинних показників імунітету у хворих на СХВ з наявністю алергічних реакцій закономірно відмічалось пониження рівня Т-клітин, при чому водночас реєструвався чітко виражений дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів, тобто CD4 і Т-супресорів/кілерів, тобто CD8), внаслідок чого імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), який віддзеркалює співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів (Th/Ts), змінювався різнонаправлено, однак у хворих з наявністю алергічної патології у більшості випадків мало місце підвищення індексу CD4/CD8. В осіб із СХВ мали місце зростання концентрації ЦІК у сироватці крові, дисімуноглобулінемія, підвищення

метаболічної активності моноцитів (у 40% з числа обстежених) і/чи зниження її (у 20%) (Драннік Г.М., 1999).

При проведенні епідеміологічних та клініко-імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості СХВ в екологічно несприятливих регіонах України з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами або радіонуклідами (внаслідок Чорнобильської катастрофи). Було встановлено, що поряд з СХВ серед мешканців України нерідко зустрічається також синдром підвищеної стомлюваності (СПС). Вперше СПС був виявлений на базі лабораторії клінічної імунології Інституту неврології і нефрології АМН України при обстеженні 1030 практично здорових осіб, які постійно мешкали в м. Києві та Київській області та працювали на різних промислових підприємствах (Возіанов А.Ф., Драннік Г.М. та співав., 1991). Через 3 роки після аварії на Чорнобильській АЕС було встановлено, що у значній кількості мешканців Київської області та м. Києва (710 осіб, тобто 69%) в умовах помірно виражених професійних шкідливостей (виробництво антибіотиків та інших лікарських препаратів, електрогазозварювання та інш.) має місце збільшення частоти ГРВІ загострень хронічної супутньої патології ЛОР-органів, хронічних неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної патології на тлі зниження працездатності, підвищеної стомлюваності, немотивованої тривоги, погіршеної пам'яті, першіння та болю у горлі, періодично виникаючого субфебрилітету (Возіанов А.Ф. та співав., 1991; Драннік Г.М., 1999). Цей патологічний симптомокомплекс отримав назву СПС. Встановлено, що СПС являє собою початкову стадію розвитку СХВ (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998).

Проводячи зіставлення клінічної картини і особливостей змін імунітету при СПС, було виділено три стадії, які характеризують різні клініко-імунологічні особливості в обстежених осіб: I – стадія компенсації, при якій на імунограмах в динаміці визначається велика амплітуда коливань імунологічних показників, у той час, як ознаки клінічно маніфестної патології ще не виявляються, тобто має місце стан передхвороби; II – стадія субкомпенсації, коли на імунограмах реєструється зниження функціональної активності одних і активізація інших популяцій імунокомпетентних клітин (наприклад, CD4+ та CD8+-лімфоцитів, регуляторний дисбаланс, який зокрема характеризується змінами коефіцієнту CD4/CD8, тобто імунорегуляторного індексу), а в клінічному плані характеризується почастищенням епізодів ГРВІ, загостренням хронічних осередків інфекції, особливо хронічного тонзиліту, синуїтів та інш.; III – стадія декомпенсації, при якій на імунограмах у динаміці виявляється виражена депресія Т-ланки імунної відповіді, в той час, як В-ланка системи імунітету може бути активована або також пригнічена; в клінічному плані при III стадії СПС вторинна імунологічна недостатність проявляється конкретно нозологічною патологією у вигляді хронічних рецидивуючих бактеріальних і вірусних інфекцій, а також аутоімунних процесів (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999).

Оскільки СПС, на нашу думку, є початковою стадією СХВ, відповідно до виділених стадій нами були розроблені і запропоновані наступні лікувально-профілактичні заходи: у I стадії СПС необхідний пролонгований імуномоніторинг,

санация осередків хронічної інфекції, оптимізація режиму праці і відпочинку, елімінація чинників, що негативно впливають на імунну систему; у II стадії додатково також призначення рослинних адаптогенів (ціленаправленої фітотерапії), вітамінотерапії, призначення препаратів, стимулюючих продукцію ендogenous інтерферону (інтерфероногени), зокрема циклоферону. У III стадії СПС проводиться разом з етіопатогенетичним лікуванням хронічної патології, яка сприяє пригніченню імунітету, також проведення корекції вторинного імунодефіциту за допомогою імуномодуляторів – тимоміметиків, інтерферонів, імунопептидів кістковомозкового походження і ін.

Останніми роками зростає роль динамічного імуномоніторингу за особами, що знаходяться під пролонгованою дією малих доз іонізуючого випромінювання, особливо за тими, у яких є доклінічні симптоми СПС. Цей контингент відноситься до числа тих, які повинні бути під постійним контролем клінічного імунолога і у яким необхідне проведення імунореабілітаційних заходів. Отже, на нашу думку, СПС широко поширений як в регіонах з високим рівнем хімічних забруднень навколишнього середовища, так і серед осіб, що піддалися дії радіаційного чинника низької інтенсивності. Враховуючи клініко-імунологічну картину СПС, ми вважаємо, що його можливо розглядати як передстадію СХВ (*Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999*).

В даний час відомо, що СХВ реєструється переважно в екологічно несприятливих регіонах, з високим рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами або з підвищеним рівнем радіації. Ці чинники негативно впливають на стан імунної системи, послаблюють її (ми вважаємо, що саме цей етап клінічно протікає як синдром підвищеної стомлюваності – СПС), що сприяє активації латентних вірусів, виникненню персистуючої вірусної інфекції з ураженням ЦНС, переважно скронелімбічної області. Захворювання може виникнути як у дуже молодих, так і у дуже літніх людей, проте найчастіше воно спостерігається у 20 – 40 літніх і суттєво частіше зустрічається у жінок. Є дані, що вчителі і лікарі схильні до захворювання більшою мірою. Достовірних даних про частоту виникнення СХВ поки немає. У Великобританії даний показник імовірно складає 1 випадок на 1000 чоловік, в США – 98 – 267 випадків на 100 000 чоловік.

У розвитку у відповідь реакцій організму на стресові дії, особливо при дії інтенсивних і тривалих чинників, ведуча роль належить нервовій, гіпоталамо-гіпофізарній-наднирковозалозистій і імунній системам, гнучка взаємодія між якими і їх стійке функціонування визначають резистентність організму в цілому до психоемоційних перевантажень і дії різноманітних чинників зовнішнього середовища. Мабуть, порушення взаємодії між нервовою, імунною і ендокринною системами виконує найважливішу роль в розвитку і прогресуванні СХВ (*Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005*).

Як вже вказувалося, стосовно проблеми етіопатогенезу СХУ існують різні точки зору. Найбільш обґрунтованою в даний час може вважатися теорія реактивації персистуючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного агенту СХВ вказують

на герпесвіруси (Herpesviridae), особливо на лімфотропний вірус Epstein-Barr (*Драннік Г.М., Фролов В.М., 1998; 2000; 2006*).

Вважають, що в осіб з генетичною схильністю, під впливом зовнішніх чинників (радіаційного, токсичного, психогенного і їх поєднання) виникає депресія імунної системи, на фоні якої активуються вірусні агенти (наприклад, віруси герпесу). Ці віруси разом з імунними розладами обумовлюють запуск нейроімунних механізмів, що призводить до дисрегуляції ЦНС і розвитку у хворих СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Відомо, що всі представники сімейства Herpesviridae характеризуються чітко вираженим імуносупресивним ефектом, пригнічують клітинні реакції імунітету, утворюють інфекційні ЦК, тривало циркулюючи в кровотоці і завдаючи пошкоджуючу дію на різні тканини і органи, особливе ЦНС і імуно-компетентні клітини, а також сприяють активації імунокомплексних і аутоалергічних реакцій (*Фролов А.Ф., 1994;1996*).

Вірус Epstein-Barr інфікує в економічно розвинених країнах (де регулярно проводиться вірусологічний моніторинг) 75 – 80% всього населення, чому сприяє високий вміст вірусу в слині і ефективна реалізація повітряно-краплинного шляху передачі інфекції. Для цього збудника, також як і для інших представників сімейства Herpesviridae, характерна здібність до персистенції в організмі людини, з формуванням латентного і трансформаційного типу інфекційного процесу, причому вірус Epstein-Barr вражає переважно В-лімфоцити, і субпопуляцію Т-хелперів і макрофаги.

Відома хронічна активна вірусна інфекція, етіологічним чинником якої є вірус Epstein-Barr, яка клінічно виявляється лихоманкою, лімфаденопатією, спленомегалією, інтерстиціальною пневмонією і високими титрами антитіл до вірусу Epstein-Barr, які досягають по відношенню до антигену вірусного капсиду 163840 од. Таким чином, клінічні прояви хронічної інфекції Epstein-Barr до певної міри нагадують прояви СХВ.

Латентна трансформуюча інфекція, пов'язана з персистенцією вірусу Epstein-Barr в лімфоцитах і макрофагах, характеризується інтеграцією вірусної ДНК в геном цих імунокомпетентних клітин, що і є одним з основних механізмів персистенції цього вірусного агента. При інфікуванні імунокомпетентних клітин (лімфоцитів і макрофагів) персистуючими вірусами виникає дезорганізація кооперативних взаємодій окремих ланок імунної системи організму. Розвиток хронічного патологічного процесу відбувається як унаслідок фіксації в тканинах макромолекуляр-них імунних комплексів, які містять персистуючий вірус, так і при активації цих вірусних агентів.

Як чинники активації герпес-вірусів встановлений розвиток імуно-супресії різного генезу, суперінфекції іншими вірусами (зокрема, вірусами грипу типу А і В), виникнення психоемоційного стресу. У клінічному плані наявність у хворих СХВ активної вірусної інфекції підтверджується симптомами, властивими інфекційній патології (лихоманка, міалгія, артралгія, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, селезінки, періодично виникаючі озноби, зниження апетиту). У патогенезі СХВ разом з хронічною інфекцією і пов'язаною з нею інтоксикацією важливе значення надається також генетичній схильності, яка може бути пов'язана з дефектами з боку

імунної системи і чинників природної антиінфекційної резистентності. Проте ця проблема потребує подальшого вивчення і конкретизації.

Раніше нами показано, що висока частота виникнення СПВ характерна не тільки для м. Києва, але і для областей України з підвищеним у результаті Чорнобильської катастрофи рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища. Можна вважати, що радіонукліди при тривалому надходженні в організм навіть у невеликих дозах приводять до дисфункції імунної системи, що сприяє реактивації персистуючих вірусних агентів з подальшим можливим розвитком у частини осіб СХВ.

Нерідко СХВ спостерігається серед осіб, переселених із зон з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища (особливо серед дітей), а також серед жителів індустріального регіону Донбасу, які проживають у безпосередній близькості до джерел екологічних забруднень атмосферного повітря – металургійних комбінатів, хімічних і коксохімічних заводів, вугільних териконів, які постійно горять.

Таким чином, в Україні висока частота виникнення СХВ відмічається в зонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища викидами і відходами підприємств хімічної, коксохімічної, гірновугільної і металургійної промисловості, а також у зонах з високим рівнем радіації, які потерпіли унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. При цьому простежується чіткий взаємозв'язок між рівнем екологічних забруднень зовнішнього середовища викидами великих підприємств металургійної, хімічної, гірновугільної промисловості, станом імунітету у населення, особливо дитячого, і рівнем захворюваності СХВ.

Спеціальні дослідження, проведені нами в Донбасі, дозволили виявити високу частоту СХВ серед дітей і підлітків, евакуйованих із зон з несприятливою радіаційною обстановкою, а також серед осіб, постійно проживаючих поблизу джерел екологічних забруднень – крупних теплоелектроцентралей, коксохімічних заводів, підприємств металургійної і гірновугільної промисловості. При проведенні імунологічного моніторингу в групах осіб з вторинними імунодефіцитними станами нами постійно виявляються пацієнти, які страждають СХВ як серед дорослих, так і серед дітей, що проживають в регіоні Донбасу, а також евакуйованих з районів з несприятливою радіоекологічною обстановкою Житомирської і Чернігівської областей України.

Початок клінічних проявів СХВ, як правило, пов'язаний з перенесенням „простудним” захворюванням – грипом, ангіною, аденовірусною інфекцією і ін., рідше – психоемоційним стресом. Мабуть, для запуску патогенетичних механізмів необхідний послаблюючий вплив інфекційного агента на імунну систему. Тому перший час хворі СХВ розцінюються як особи, що страждають постінфекційною астеною, ним призначається так зване „загальнозміцнююче лікування”.

Проте проходить два тижні, потім місяць, стан хворого не поліпшується, посилюється слабкість, стомлюваність, зберігається субфебрилітет. У недостатньо уважного лікаря такі хворі викликають роздратування, підозру в симуляції. Досвідченіший клініцист знаходить збільшені і болючі лімфовузли, переконується у

наявності лихоманки і намагається провести діагностику хронічних інфекцій – токсоплазмозу, бруцельозу, туберкульозу, СНІДу або віднести відмічену симптоматику на рахунок загострення хронічного тонзиліту. Легші випадки СХВ (на етапі синдрому підвищеної стомлюваності) залишаються звичайно нерозпізнаними, при важчому перебігу захворювання після численних консультацій різних фахівців встановлюють, звичайно, діагноз хронічного сепсису, гарячкового стану неясної етіології і т.д.

У клінічному плані постійними симптомами СХВ є виражена втома і м'язова слабкість, що не проходить після нічного сну, нерідко труднощі засипання, поверхневий сон з кошмарними сновидіннями. Характерна мінливість настрою протягом дня під впливом самих незначних психогенних чинників і періодично виникаючий стан депресії. При цьому хворі відчувають необхідність усамітнитися, у них виникає відчуття пригніченості, іноді навіть безвихідності, небажання взагалі щонебудь робити. Таким чином, частина симптомів СХВ властива інфекційним захворюванням (лихоманка, генералізована лімфаденопатія, спленомегалія, міалгії, артралгії і ін.); інша ж частина – пограничними нервово-психічним станам (безпричинна стомлюваність, розлад сну, депресія, зниження пам'яті, м'язова слабкість, часті зміни настрою і ін.).

Виникнення депресії у хворих СХВ може провокуватися стресовими ситуаціями на роботі і в побуті, різними виробничими складнощами. При цьому у пацієнтів виникає яскраво виражений астеничний або астено-депресивний синдром, що проявляється вираженою загальною слабкістю, дратівливістю, емоційною лабільністю, нетерпимістю до оточуючих. У денний час (на роботі) такі хворі часто вступають в конфліктні ситуації, ініціаторами яких самі найчастіше і є. Напади бурхливо вираженої люті (крики, сльози, гучні ридання і інша демонстративна поведінка з елементами агресії) у них змінюються похмурою задумливістю, неприйняттям навколишніх осіб, які починають їх „нестерпно дратувати”. Показово, що особи, які страждають СХВ, усвідомлюють неприпустимість своєї поведінки, але, як вони одностайно відзначають, „нічого з собою поробити не можуть”.

Удома (після роботи), особливо до 17 – 18 годин, багато пацієнтів відчувають таку сильну слабкість, що, за їх словами, не „можуть поворушити ні рукою, ні ногою”, „не в змозі себе примусити нічого робити”. Вони байдуже лежать на дивані, але не можуть нерідко і заснути, розуміють, що повинні зробити потрібні для них дії (піти в магазин за продуктами, в домоуправління за довідкою і т.д.), але це вище за їх сили. Таким чином, при СХВ відмічається різко виражене зниження психічної енергії.

З інших симптомів, які часто зустрічаються при СХВ, слід виділити дифузний біль у м'язах тулуба і кінцівок. Цей біль не носить інтенсивного характеру; частіше він тупий, ниючий або тягнучий, практично постійний, що створює явище дискомфорту. „Все тіло болить” – звична заява хворого СХВ. Майже всі пацієнти відзначають час від часу озноб і наявність субфебрилітету ($37,5 - 37,8^{\circ}\text{C}$), які зберігається впродовж місяців. Разом з міалгіями при СХВ нерідко відмічаються і артралгії – це звичайно біль у великих суглобах, який носить постійний ниючий характер.

Для хворих СХВ, особливо осіб молодого віку, характерна наявність частих респіраторних вірусних інфекцій, повторних ангін; при детальному огляді ЛОР-фахівця у них нерідко виявляється хронічний тонзиліт, проте і санація піднебінних мигдалин не забезпечує поліпшення стану пацієнтів, субфебрилітет і слабкість зберігаються.

З об'єктивних клінічних ознак СХВ слід виділити перш за все збільшення, чутливість або легку болючість деяких груп лімфатичних вузлів, перш за все задньошийних, потім передньошийних і кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова). Рідше збільшені і болючі пахові лімфовузли, ще рідше – пахові. Лімфатичні вузли помірно ущільнені, не спаяні з навколишніми тканинами, легко перекочуються під пальцями. Збільшення їх ніколи не буває надмірним, а болючість – інтенсивною. Деякі пацієнти відзначають і самостійну помірну болючість шиї в області передньо- і задньошийних лімфовузлів. У таких хворих СХВ збільшення лімфатичних вузлів, як правило, більш значне (до 1,5 – 2 см в діаметрі), озноби і лихоманка – більш виражені. За нашими спостереженнями, у хворих при СХВ нерідко збільшується селезінка, вона м'яка, еластична, чутлива або помірно хвороблива при пальпації.

Печінка звичайно визначається по краю ребрової дуги або виступає на 1 – 2 см з підребер'я. Іноді має місце розбіжність між даними ультразвукової діагностики про розміри селезінки і результатами пальпаторного дослідження: мабуть, як і при деяких інших вірусних інфекціях, селезінка як би розпластується і стає в положенні на правому боці доступна пальпації. В інших випадках збільшення селезінки при СХВ підтверджується і даними УЗД.

Наявність лімфаденопатії, збільшення селезінки разом з постійним підвищенням температури поза сумнівом свідчать про інфекційний характер даного синдрому, оскільки це типові ознаки хронічної персистенції збудника. У клінічному плані саме ці ознаки дозволяють відрізнити СХВ від звичної астенії, яка може виникати після перенесених респіраторних вірусних інфекцій (так званої постінфекційної астенії). Хворі СХВ, особливо жінки, нерідко мають характерний вигляд – це особи астеничного типу статури, з блідими шкірними покривами, тонкими кінцівками, хронічними захворюваннями органів травлення (гіпоцидний гастрит, гастроптоз, хронічний коліт, панкреатит). Втім, це не відноситься до групи ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, де до виїзду в зону Чорнобиля переважали сильні здорові молоді чоловіки.

Слід ще раз підкреслити, що початок захворювання в більшості випадків пов'язується з перенесеною респіраторною вірусною інфекцією, яка як би дає поштовх до розвитку симптомів астенії. Саме тому з самого початку вивчення синдрому він описувався як постінфекційний – „the post-infectious chronic fatigue syndrome”. У частини осіб, які страждають СХВ, відмічається також істотне схуднення (від 2 – 3 кг у осіб з невеликою масою тіла до 10 – 12 кг у пацієнтів з початковою високою масою), колір шкіри звичайно блідий, тургор знижений, вона схильна до швидкого в'янення. У хворих СХВ виявляються чітко виражені порушення імунного гомеостазу у вигляді Т-лімфопенії, вираженого зниження функціональної активності Т-клітин, зменшення

числа циркулюючих Т-хелперів (в середньому в 2,3 – 3 рази) і Т-супресорів (у 1,5 – 1,8 рази). Імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори істотно знижується, що свідчить про формування відносного супресорного варіанту імунodefіциту. Для СХВ характерне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, особливо фази перетравлення, зниження концентрації Ig В у сироватці в 1,6 – 2,2 рази і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. У частини пацієнтів СХВ ми відзначали також істотне зниження рівня Ig А в крові.

Досить часто у хворих на СХВ відмічається підвищений рівень Ig Е в сироватці, клінічно саме у цих пацієнтів, як правило, відмічаються ті або інші прояви алергії – харчової, медикаментозної, полінози і т.д., що ми вже підкреслювали вище.

Таким чином, імунологічні порушення вельми характерні для осіб, які страждають СХВ. Прояви дисфункції імунної системи при даному синдромі виражаються також в пониженні цитолітичної активності природних кілерів (НК-клітин) і зменшенні їх кількості, підвищенні рівнів інтерлейкінів 1-альфа, 2 і 6; змінах числа і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів. Є дані, що свідчать про зниження у хворих СХВ синтезу Ig G і його підкласів і підвищенні рівня ЦІК.

Багато дослідників відзначають розвиток при СХВ лімфопенії, різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, що виражається як в зниженні числа фагоцитуючих клітин, так і в пригніченні фази перетравлення, тобто зменшенні здібності до завершеного фагоцитозу.

У спеціально проведеному дослідженні при СХВ виявлене достовірне зниження як абсолютної кількості НК-клітин, так і їх функціональної активності, а також концентрації сироваткового альфа-інтерферону; наголошувався дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення, зниження концентрації Ig G (*Драннік Г.М. та співавт., 2002*). Автори підкреслюють, що ними вперше знайдений своєрідний дефект у системі природної цитотоксичності, що не відзначається при інших захворюваннях, зокрема, церебральному арахноїдіті і рецидивуючій герпетичній інфекції з місцевою локалізацією (на шкірі і слизовій статевих органів). Суть цього дефекту полягає в дисфункції НК-клітин у поєднанні з дефіцитом альфа-інтерферону (α -ІФН).

Відомо, що дефіцит α -ІФН при вірусних інфекціях може компенсуватися гіперпродукцією гамма-інтерферону, що нерідко призводить до формування аутоімунних реакцій, зокрема, гіперекспресії антигенів НLА на імунокомпетентних клітинах і неадекватній експресії цих антигенів на клітинах, які не володіють імунною компетентністю. Отже, особливості зрушень імунного гомеостазу при СХВ можуть сприяти розвитку аутоімунної патології, у зв'язку з чим постає питання проведення у даних хворих раціональної імунокорекції в поєднанні з призначенням противірусних препаратів і засобів, які нормалізують стан ЦНС.

За нашими даними, принципово виявлені імунні зрушення у хворих СХВ характеризуються стійкою Т-лімфопенією (зниженням тотальної популяції Т-клітин), дисбалансом складу субпопуляції Т-лімфоцитів, частіше за типом відносної гіперсупресії (близько 75% обстежених), рідко за типом гіпосупресії (15 – 20% в різних

вікових і професійних групах). Для осіб з гіпосупресорним варіантом вторинної імунологічної недостатності (підвищення коефіцієнту CD4/CD8 до 3,0 і вище) нерідко характерне також підвищення рівня Ig, а в клінічному плані – схильність до наявності алергічної патології. При відносному гіперсупресорному варіанті вторинного імунодефіциту часто спостерігаються повторні ангіни, рецидивуючий бронхіт, формування хронічного тонзиліту. Для пацієнтів цієї групи можна вважати характерним зниження рівня Ig G в 1,5 – 1,8 рази при різноспрямованих змінах вмісту Ig M і Ig A.

У клінічному аспекті діагностика СХВ здійснюється з урахуванням наступних критеріїв (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999):

— початок захворювання безпосередньо вслід за епізодом грипу, аденовірусної інфекції або ГРВІ неуточненої етіології;

— наявність ознобу або позноблювання; субфебрилітету, який тривало зберігається або періодично виникає, вираженої загальної слабкості, нездужання, вираженої втоми, які тривало зберігаються (6 місяців та більше) і не проходять після нічного відпочинку та відпустки;

— поганий поверхневий сон, утруднення засипання, раннє просинання, наявність жахливих сновидінь, збереження відчуття розбитості у всьому тілі після нічного сну;

— постійна загальна слабкість і емоційна нестабільність, бажання прилягти і відпочити в денний час;

— низький емоційний тонус, поганий нестійкий настрій, підвищена дратівливість, з періодичним виникненням депресії, частіше у вигляді астено-депресивного синдрому;

— збільшення і чутливість деяких груп лімфовузлів, в першу чергу передньо- і задньошийних, кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова); розвиток спленомегалії, як прояв хронічної персистуючої інфекції;

— наявність дифузних міалгій і артралгій;

— часті повторні ГРВІ, ангіни, бронхіти і інші „простудні” захворювання;

— біль і першіння в горлі внаслідок наявності хронічного неексудативного фарингіту (гранулематозного, потім – атрофічного);

— підвищена фізична стомлюваність з подальшим тривалим (більше 24 годин) збереженням втоми, навіть при незначному навантаженні;

— зниження пам'яті на текучі події, нездатність до концентрації уваги, поступове зниження інтелекту, що відмічають і самі хворі;

— мешкання в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами, зокрема відходами хімічного, коксохімічного виробництва, металургійних комбінатів, викидами великих теплоелектростанцій, наявність контакту з пестицидами і отрутохімікатами, перебування в зонах з несприятливою радіаційною обстановкою.

До діагностичних критеріїв, які виключають СХВ, відносяться:

— ятрогенні причини;

- наявність злоякісних новоутворень;
- проведення хіміотерапії;
- психічні порушення;
- зловживання алкоголем;
- хронічні інфекційні хвороби (туберкульоз, токсоплазмоз, бруцельоз, СНІД та інш.)
- патологічне ожиріння.

При підозрі на наявність СХВ необхідно провести імунологічне дослідження, яке повинне включати принаймні наступні параметри:

- загальний вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів (CD3+), їх основних субпопуляцій – Т-хелперів/індукторів (CD4) і Т-супресорів/кілерів (CD8) з обчисленням імунорегуляторного індексу CD4/CD8;

- рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів – Ig A, Ig M, Ig G; при необхідності (схильність до алергічних реакцій) також Ig E;

- фагоцитарну активність нейтрофілоцитів (ФАН) та моноцитів (ФАМ) периферичної крові з обов'язковим дослідженням показника завершеності фагоцитозу (індекс перетравлення – ІП), оскільки при СХВ страждає, головним чином, фаза перетравлення мікроорганізмів фагоцитами;

- концентрацію ЦІК у сироватці крові, зокрема вміст найбільш патогенних середньо- (11S - 19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, за рахунок яких переважно підвищується рівень ЦІК при СХВ.

Характерним для СХВ вважається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), а також числа циркулюючих Т-хелперів (CD4+), дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення із зниженням у більшості обстежених коефіцієнта CD4/CD8 до 1,5 і нижче (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998). Виключенням є 20 – 25% хворих на СХВ, у яких є відносний гіпосупресорний варіант вторинного імунодефіциту, що виявляється підвищенням коефіцієнту CD4/CD8 (до 3,0 і вище). У цих хворих, як правило, підвищений рівень Ig E і нерідко відмічаються алергічні реакції (харчова і медикаментозна алергія). При виявленні імунодефіцитного стану у хворого з підозрою на СХВ бажано досліджувати рівень альфа-інтерферону в сироватці крові і функціональну активність НК-клітин. Корисно також визначити рівень протигерпетичних антитіл та антитіл до вірусу Epstein-Barr за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або радіоімунним методом.

Таким чином, в якості лабораторних показників, які підтверджують діагноз СХВ, використовуються дані імунологічного обстеження хворих (Т-лімфопенія, порушення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофілоцитів, пониження рівня Ig G), а також результати ІФА (наявність антитіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr досить високій концентрації). Саме виявлення високих титрів антитіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr дозволяє ряду дослідників висказати думку про етіологічну роль даного збудника при СХВ або, принаймні, участі його в патогенезі цього синдрому. Ми розділяємо цю точку зору багатьох авторів.

З урахуванням поліморфності клініки СХВ і недостатньої специфічності його симптоматики необхідно здійснювати диференційний діагноз даного патологічного стану з низкою хронічних інфекцій (СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція), інфекційним мононуклеозом, саркоїдозом, лімфогранулематозом, лімфомами, хронічною променевою хворобою, колагенозами (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), церебральним арахноїдитом, хронічним алкоголізмом і наркоманією, отруєннями малими дозами важких металів і деякими іншими патологічними станами, при яких можуть бути симптоми хронічної втоми та (або) лімфоаденопатії.

Важливо, що без раціонального лікування СХВ нерідко набуває тенденцію до прогресування і може призводити до втрати працездатності хворих. Описані і випадки спонтанного одужання при СХВ, проте вони, як правило, пов'язані з істотним поліпшенням умов мешкання хворих, переїздом з екологічно забруднених зон в сприятливу, порівняно чисту місцевість, тривалим повноцінним відпочинком і раціональним харчуванням. У більшості ж випадків СХВ зберігається впродовж ряду років і істотно посилює нервово-психічний стан хворих, особливе у зв'язку з безуспішністю лікування, яке проводиться, і суперечністю думок лікарів з приводу діагнозу захворювання. Багато пацієнтів емоційно страждають від того, що лікарі не вірять їм про існування таких обтяжливих відчуттів, або ж в кращому разі ставлять діагноз неврозу, не призначаючи раціональної терапії, оскільки не знають про існування СХВ, опису якого, звичайно ж немає у вузівських підручниках.

Лікування СХВ повинне бути направлене на підвищення адаптаційних можливостей організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища і емоційного стресу, стимуляцію природної антиінфекційної резистентності і імунітету. Показане призначення адаптогенів, деяких противірусних засобів (інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу); рекомендуються немедикаментозні методи лікування (акупунктура, дієтотерапія, раціональна психотерапія). З урахуванням виявлених порушень з боку нервової системи і імунного гомеостазу у хворих СХВ закономірно встає питання про доцільність одночасного проведення лікування психотропними препаратами і імунокоригуючих заходів, тобто про імунологічну реабілітацію даних пацієнтів. У цьому плані вважається, що терапія СХВ, яка проводиться, повинна бути направлена на посилення опірності організму населення з дезадаптаційними розладами до стресу і інших несприятливих чинників зовнішнього середовища, що забезпечується призначенням малих доз психотропних препаратів, застосуванням акупунктури, мануальної і дієтичної терапії. Показано поєднання цих неспецифічних засобів із імунотерапією відносно латентної вірусної інфекції.

В якості імунокоректорів при СХВ було запропоноване застосування створених в Інституті імунології МОЗ РФ нових препаратів – кемантану і бромантану, які активують енергетичні здібності організму і одночасно володіють противірусною і нейроімунорегуляторною активністю. Противірусна дія кемантану і бромантану обумовлена як їх мембранотропною активністю, так і імунотропними властивостями; відмічається, що ці препарати значно покращують емоційний і

фізичний стан пацієнтів (Арцимович Н.Г., 1996). Відмічається, що кемантан і бромантан володіють одночасно нейротропною, імуномодулюючою і противірусною дією. Механізм нейротропного впливу цих препаратів пов'язаний із стимуляцією центральних дофамінергічних систем. Імунотропна активність кемантану і бромантану полягає в регуляції клітинної опосередкованої і гуморальної відповіді, стимуляції ефекторної і обмеженні супресорної функції Т-лімфоцитів, прискоренні дозрівання попередників Т-клітин в зрілі, активні клітини, посилення міграції попередників В-лімфоцитів у селезінку і підвищення функціональної активності антитілопродукуючих клітин селезінки (Арцимович Н.Г. та співавт., 1997).

Підкреслюється, що при виборі імуномодуляторів у терапії імунологічної недостатності при СХВ особливу увагу необхідно приділяти причинам, які обумовлюють порушення імунологічних показників і контролю психофізичного статусу пацієнтів. Так, якщо порушення функціональної активності імунної системи відбувається на фоні депресії, тривалих фізичних перевантажень і поєднується з глибокою м'язовою або розумовою втомою, доцільне призначення бромантану. При зниженні імунологічних показників унаслідок променевої терапії, вікових змін, а також у хворих з підвищеною збудливістю показаний кемантан (Арцимович Н.Г. та співавт., 1997).

Є дані про позитивний вплив рослинних препаратів з адаптогенною дією на показники імунітету і загальний стан хворих СХВ. Так, призначення біологічно активної добавки Una de Gato, що представляє з себе екстракт кори дикорослої лози *Uncaria Tomentosa* (котячий кіготь), що виростає в тропічних вологих лісах Південної Америки, сприяє зменшенню у хворих СХВ відчуття втоми, поліпшенню сну, підвищенню працездатності. Цей препарат робить також позитивний вплив на стан імунної системи, зокрема, сприяє нормалізації числа Т-лімфоцитів і співвідношення між їх окремими субпопуляціями, зростанню концентрації Ig G і зниженню рівня ЦІК (Драннік Г.М., Фролов В.М., 1999; 2001). Такий препарат під фірмовою назвою „Манакс” зареєстрований Фармкомітетом України.

Нами розроблений комплекс препаратів з адаптогенною і імуномодулюючою діями, що здійснює сприятливий вплив на стан хворих СХВ і сприяє ліквідації імунних порушень у пацієнтів з даним синдромом. В основу даного комплексу встановлена індивідуально підібрана сорбційна детоксикація із застосуванням сучасних фітосорбентів. Ці препарати створені на основі кремнеземних ентеросорбентів (типу полісорбу і сіларду) з надзвичайно високим рівнем сорбційної активності, які сприяють виведенню з організму хворих СХВ середньомолекулярних пептидів і інших токсичних субстанцій, які відносяться до так званих „середніх молекул” і таким чином ліквідують стан „метаболічної” інтоксикації.

Експериментальні дані і результати, клініко-лабораторних спостережень показують, що для успішної реалізації дії адаптогенних препаратів і імунокоректорів абсолютно необхідно спочатку ліквідувати синдром ендогенної (метаболічної) інтоксикації (Громашевська Л.Л., 2006), зокрема, звільнити поверхневий рецепторний

апарат імунокомпетентних клітин від блокуючих його імунних комплексів і інших токсичних агентів.

Надалі при лікуванні і медичній реабілітації хворих СХВ нами підбираються оптимальні дози імунокоректорів з обов'язковим визначенням чутливості до них імунокомпетентних клітин хворих у тестах *in vitro* (лімфоцитів в реакціях Е-розеткоутворення, макрофагів – в адгеренс-тесті). Разом з препаратами імунокоригуючої дії, нами призначаються адаптогенні препарати рослинного походження в індивідуально підібраних композиціях, основу яких звичайно складають екстракти коріння солодки, родіоли рожевої (золотого коріння) і ехінацеї пурпурної. Заставою успішного проведення лікування і імунореабілітації хворих СХВ є індивідуальний підбір препаратів і їх доз у загальній програмі терапії даного синдрому. Так, нами успішно використовується при лікуванні СХВ комплекс фітопрепаратів, що включає настойку ехінацеї пурпурової по 20-30 крапель 3 рази на добу усередину протягом 15 – 20 днів поспіль та додатково настойку родіоли рожевої по 15 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль і відвар трави звіробою звичайного (10 : 200) по 50-60 мл 3 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі у теплом вигляді протягом 30-40 днів поспіль (Фролов В.М., Гарник Т.П., 2006). При використанні даного комплексу фітопрепаратів з метою імунореабілітації у хворих на СХВ відмічено прискорення нормалізації клінічних показників та досягнення стійкої повноцінної ремісії. У патогенетичному плані використання даного фітокомплексу для лікування хворих на СХВ обумовлює ліквідацію метаболічних (нормалізація рівня „середніх молекул”) та імунологічних (нормалізація рівня циркулюючих імунних комплексів та їх фракційного складу) порушень, тобто сприяє відновленню імунологічного та метаболічного гомеостазу.

Оскільки, у хворих на СХВ часто зустрічаються алергічні реакції на тлі чітко вираженого імунодефіциту, для проведення імунокорекції та імунореабілітації осіб із такою патологією, ми успішно використовуємо деякі нові імуноактивні препарати, які стимулюють Т-клітинну ланку імунітету і фагоцитарні реакції, та водночас – не викликають загострення алергічної патології, та, навпаки, сприяють зниженню її розвитку в процесі лікування.

Одним з таких препаратів є поліоксидоній – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, який являє собою полімер N-окси 1,4-етиленпіперазину і (N-карбоксietил)-1,4-етиленпіперазиновий бромід з молекулярною масою 100 КД. Він відноситься до класу водорозчинних похідних гетероцепних аліфатичних поліамінів (Пинегин Б.В., 2004). Слід зазначити той факт, що даний клас сполук не має аналогів в світі як по структурі, так і властивостям. Основна фармакологічна дія поліоксидонія полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антитілоутворення і продукції цитокінів. Практично відразу після введення поліоксидонія відбувається різке посилення антиінфекційної резистентності організму. Препарат призначають при імунодефіцитних станах, зокрема асоційованих з вірусними, бактерійними і грибковими інфекціями (Дьяконова В.А., 2002). Поліоксидоній вводять

внутрішньом'язово або внутрішньовенно (крапельно) дорослим при гострих запальних процесах по 6 міліграм протягом 3-х днів, далі через день, всього 5 – 10 ін'єкцій; при хронічних захворюваннях в тій же дозі через день курсом в 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень – курсом в 10 ін'єкцій; дітям при гострих запальних захворюваннях – по 0,1 міліграм/кг маси тіла через день, при хронічних – по 0,1 – 0,15 міліграм/кг маси 2 рази на тиждень (на курс 7 – 10 ін'єкцій).

Слід зазначити, що поліоксидоній вперше застосований при лікуванні СПС в якості імуномодельючого препарату авторами (*Кузнецова Л.В., Фролов В.М., 2006*), при чому було вивчено вплив даного препарату на різні показники імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Одержані за останні роки дані дозволили встановити позитивний вплив поліоксидонію на клітинні, гуморальні фактори імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Важливо, що поліоксидоній не тільки сприяє відновленню імунологічного гомеостазу у хворих на СХВ, та також володіє чітко вираженою детоксикуючою дією, зокрема зменшує вираження синдрому ендогенної „метаболічної” інтоксикації. Встановлено, що курсове призначення поліоксидонію, в тому числі у хворих на СХВ з підвищеним рівнем алергічної реактивності сприяє ліквідації Т-лімфопенії, відновленню субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, активує фагоцитарні реакції (як ФАН, так і ФАМ) при їх вихідно зниженому рівні, в тому числі прискорює фагоцитоз ЦК, що обумовлює зниження кількості патогенних ЦК у сироватці крові. Побічних реакцій на введення поліоксидонію, в тому числі алергічних, виявлено не було. Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати доцільним та перспективним використання поліоксидонію як основного імуномодельючого препарату при проведенні імунокорекції та імунореабілітації хворих на СХВ.

Таким чином, СХВ – патологічний стан, який відносять до хвороб дезадаптації, що характеризується хронічно поточним астеничним або астенодепресивним синдромом, поєднується з чітко вираженою дисфункцією імунної системи. В даний час ще залишається недостатньо яким, чи є СХВ самостійним захворюванням, тобто достатньо чітко обкресленою нозологічною формою, або ж збірним поняттям, слідством гетерогенних дій на організм людини. СХВ дуже часто перебігає з наявністю алергічної патології, в тому числі медикаментозної, харчової та побутової алергії. При лікуванні таких хворих доцільно проводити імунокорекцію та імунореабілітацію з використанням фітопрепаратів та сучасних імуноактивних засобів, які не сприяють розвитку алергічних реакцій, а навпаки обумовлюють зниження їхньої вірогідності, зокрема поліоксидонію.

Розділ 16. ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ НОВИМИ ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ

Для фізіотерапевтичної корекції окремих проявів алергічних станів застосовується значний асортимент фізичних чинників. Існують лікувальні методики, що застосовуються для впливу на біологічно активні зони акупунктурою, лазером, постійним і змінним магнітними полями, УФ-, ІЧ-, УВЧ-, СВЧ- і КВЧ-випромінюванням, електричним струмом, ультразвуком, механічною (вібрація, масаж) дією і ін. [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001]. Проте останнім часом з'явилися відомості про ефективність нового фізичного чинника - поліхроматичного поляризованого світла (ПАЙЛЕР), що створюється апаратами БІОПТРОН [С.А. Гуляр, 1999; Ю.П. Ліманський, 2000, К.А. Самойлова, 1998, М. Fenyö, 1981]. Зокрема, показано, що використання ПАЙЛЕР-світла при терапії бронхіальної астми дозволяє отримати додатковий лікувальний ефект [А.М. Пілецький, 2003; Л.В. Кузнєцова, 1999; О.В. Кравченко Л.В. Кузнєцова, 2001]. Є повідомлення про позитивний лікувальний результат при алергічному риніті, дерматиті, кропив'янці і ін. [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006]. Тому для обґрунтування методик лікування алергічних станів впливом оптичного діапазону електромагнітних хвиль та їх адекватного застосування доцільно розглянути механізми дії ПАЙЛЕР-світла і можливості, які з них виходять.

В основі механізму лікувальної дії ПАЙЛЕР-світла (від PILER - Polarized, Incoherent, Low Energy Radiation) лежать позитивні біофізичні ефекти, зумовлені його основними властивостями:

- **поляризованість**: на відміну від різноспрямованих багаторазово відбитих рухів фотонів звичайного світла, хвилі поляризованого упорядковані, односпрямовані та коливаються в рівнобіжних площинах; Ця властивість зумовлює більш високу проникну здатність світлових електромагнітних хвиль у шкіру, її судинні та нервові структури без супутніх ушкоджень;

- **поліхроматичність**: охоплюється повний діапазон видимого та частина інфрачервоного спектра. Ультрафіолетове випромінювання в електромагнітному спектрі ПАЙЛЕР-світла відсутнє, але є можливість отримання УФ в діапазоні від 300 нм;

- **некогерентність**: окремі хвильові діапазони несинхронізовані, не збігаються за фазою та коливаються з ріною частотою;

- **низькоенергетичність**: у широкому електромагнітному діапазоні (видиме та частина інфрачервоного світла) кожна з хвиль взаємно не сумується, а підсумкова енергія такого світлового потоку не перевищує енергії окремо взятого діапазону довжин хвиль.

Залежно від кольору фільтра світла, що може застосовуватися з апаратом БІОПТРОН (червоний, помаранчевий, жовтий, зелений, блакитний, синій, фіолетовий), або без основного фільтра, існує можливість отримати **поляризоване монохроматичне світло** відповідної частини оптичного або ультрафіолетового спектра.

Зважаючи на різні довжини хвиль *глибина проникнення крізь шкіру* окремих компонентів ПАЙЛЕР-світла неоднакова. Найбільшу проникну здатність мають хвилі червоної частини спектра й інфрачервоний діапазон: сумарно до 10-25 мм (при максимальній експозиції) залежно від моделі апарату БІОПТРОН. Одночасно під час дії ПАЙЛЕР-світла на біологічно активну зону (точку акупунктури) як на рецептор, що сприймає електромагнітні хвилі, створюються умови для більш глибокого транспорту їх в організмі. Врахування напівпровідникових властивостей колагену, здатного брати участь у транспорті електромагнітних хвиль, його просторового розташування (уздовж магістральних судин, міжорганних і міжклітинних сполучнотканинних утворень) дозволяє відзначити можливість досягти дистантних системних реакцій у відповідь.

Механізми дії ПАЙЛЕР-світла

Біохімічні механізми реагування живої клітини на слабкі поляризовані електромагнітні сигнали полягають у тому, що оптичні ізомери, наприклад молекули амінокислот, під впливом електромагнітних полів змінюють усі властивості, у тому числі і геометричні: їх міжатомні зв'язки перекручуються в зовнішніх електромагнітних полях. Властивості оптичних ізомерів трансформуються під дією будь-яких, у тому числі і статичних, асиметричних електричних чи магнітних полів. При цьому змінюється взаємне розташування всіх атомів. Цей ефект не залежить від орієнтації молекули в просторі та визначається тільки знаком і кількістю енергії, яку вона поглинула.

Доведено, що поляризоване світло, діючи на вільні неорієнтовані біологічні молекули, викликає асиметричну електронну емісію в право- та лівообертальних енантіомерах. Ця асиметрія призводить до того, що один з енантіомерів здобуває на кілька відсотків більшу внутрішню енергію. Експериментально виявлений підсилювальний механізм при дії слабоінтенсивних електромагнітних випромінювань на біологічні об'єкти. Він виявляється у високій ефективності активного транспорту іонів крізь біомембрани. З'ясувалося, що поляризоване світло в 10^4 рази більш ефективно діє на цей процес у порівнянні з неполяризованим світлом.

Невеликі геометричні зміни асиметричних центрів біологічних молекул, що виникають під дією поляризованого світла, можуть значно впливати на активність таких складних макромолекул, як ферменти, що створені сотнями амінокислот. Відомо, що ферменти успішно працюють тільки тому, що мають дуже складну просторову структуру. Але найменша геометрична зміна кожної ланки, а також взаємної орієнтації усіх ланок молекули ферменту, призводить до відчутних геометричних змін усієї молекули та супроводжується значною трансформацією його каталітичної активності. Цей принцип, що ґрунтується на механізмі алостерії, дає змогу узгоджено діяти численним ферментам, що знаходяться в живих клітинах, забезпечує обмін речовин, і це має вирішальний вплив на результат дії слабких електромагнітних полів на живі організми. Ймовірно, поляризоване світло, прискорюючи утворення необхідних для організму оптичних ізомерів (хіральних молекул), дозволяє одержувати в надлишку різні фізіологічно активні молекули

органічних сполук, а завдяки цьому відбувається прискорення процесів відновлення нормальних функцій організму.

Шляхи трансформації енергії поляризованого світла у фізіологічні відповіді.

Світло, як стимул з навколишнього середовища, впливає на керування мозком процесами, що відбуваються у внутрішніх органах. Цікаво, що світло через очі досягає не тільки центрів зорової системи, але також і гіпоталамуса. Він поєднує інформацію з довкілля і внутрішніх середовищ організму, включає відповідь організму на стрес, регулює роботу імунної системи, функції розмноження, температуру, формує почуття спраги, голоду, емоції, перехід від сну до неспання та навпаки (хронобіологічні процеси). У гіпоталамусі міститься “біологічний годинник”, що керує більшістю функцій гіпофіза та вегетативною нервовою системою. Енергія світла, перетворена сітківкою ока, надсилається у вигляді електрохімічних сигналів з гіпоталамуса до органів ендокринної системи - гіпофіза й епіфіза. Епіфіз виконує функції “експонетра” організму і є єдиною ендокринною залозою, що не керується іншими, більш високими нервовими центрами. В епіфізі відбувається перетворення світлових сигналів, сприйнятих сітківкою ока, у сигнали, закодовані змінами рівня утворення гормону мелатоніну, який надходить у кров тоді, коли в сітківку ока не потрапляє світло, бо на світлі його продукція пригнічується. Таким чином, епіфіз за допомогою мелатоніну забезпечує фізіологічний і гормональний зв'язки з електромагнітною складовою навколишнього середовища.

Разом з тим відомо, що фоточутливі клітини наявні не тільки в зоровій системі. Існують види тварин, що розрізняють світло та темряву за допомогою фоточутливих клітин шкіри. Дослідження показали, що меланоцити в клітинній культурі шкіри людини чутливі до світла. Це вказує на їхню участь у регуляції добового ритму. Фоточутливі властивості шкіри як ланки біологічних ритмів також були підтверджені тим, що при змінах ритму “світло/темрява” у мутантних щурів з нерозвиненою зоровою системою спостерігається синхронізація вмісту мелатоніну. Екстраокулярні фоточутливі клітини відіграють важливу роль, інформуючи організм про наявність світла, вимірюючи його інтенсивність і відбираючи визначені довжини хвиль для таких конкретних функцій, як біологічні ритми та поведінкові реакції.

Крім фоточутливих клітин в організмі існують фоточутливі молекули. Як показали нещодавні дослідження, на рівні мембран і усередині клітин існують молекули, що є природними рецепторами – біосенсорами. Під біосенсорами прийнято розуміти датчики, котрі організм виносить на свою периферію для одержання інформації про процеси, що відбуваються у зовнішньому середовищі. Для живих організмів природні біосенсори — це молекули протеїнів, що вибірково взаємодіють із сигнальними речовинами або зовнішньою енергією. Під впливом різноманітних стимулів відбуваються зміни рівня енергії в клітинах, що перетворюються клітинами в зміни потенціалів на їхніх мембранах, а потім стають сигналами нервової системи, що викликають поведінкові відповіді.

В усіх живих організмах знайдено протеїни, що слугують сенсорами електромагнітних хвиль. Багато з них є ферментами. Серед цих сенсорів виявлені такі

екстраокулярні фоторецептори, як протеази - активатори плазміногена (PAS-протеїни), енергочутливі протеїни теплового шоку (HSP-протеїни), фітохроми тварин. Сенсори електромагнітних хвиль наявні в епідермісі людини, де вони продукуються кератиноцитами, імунними клітинами (Т- і В-лімфоцитами) та фібробластами і підтримують гомеостаз епітелію, а також беруть участь у процесі регенерації шкіри. Вважають, що такі екстраокулярні фоторецептори, як PAS-протеїни, завдяки своїй чутливості до електромагнітних хвиль і гіпоксії, є структурами "системи раннього оповіщення" про будь-яке зниження кількості енергії в клітині, наприклад під час гіпоксії. Ферменти, такі як АТФази мембрани клітин, здатні абсорбувати енергію електромагнітних хвиль визначених частот і амплітуд і використовувати її для виконання хімічної роботи. Ферменти системи дихального ланцюга клітин можуть поглинати енергію найближчого (700-1000 нм) інфрачервоного діапазону. Молекули ферменту лізоциму селективно реагують на енергію інфрачервоного та радіочастотного діапазонів. Взаємодія протеїнів чи протеїнів і ДНК, викликана дією електромагнітних хвиль інфрачервоного й оптичного діапазонів, відбувається завдяки абсорбції енергії і делокалізації електронів.

Мозкові структури, нейроендокринна та всі екстраокулярні фоточуттєві системи є окремими ланками системи керування фізіологічної відповіді на світло. При цьому прояви екстраокулярної фоторецепції спостерігаються в інтегральних центрах мозку, де структури типу епіфіза, гіпоталамуса, гіпофіза і "нюхового" мозку обробляють фотосенсорну інформацію і перетворюють її в фізіологічні відповіді. Світло є обов'язковим компонентом процесів життя, і якщо клітини та структури, котрі мають "внутрішній годинник", втрачають здатність поєднувати інформацію, що несе світло, то органи та системи організму змушені працювати в змінених ритмах, що викликає серйозний стрес.

Звідси очевидно, що енергія електромагнітних хвиль діє на організм як опосередковано (через нервові рецептори шкіри і нервову систему), так і прямо на всі клітини. Для цього використовується єдина система рецепції та розподілу енергії електромагнітних хвиль в організмі, утворена екстраклітинними і внутрішньоклітинними протеїнами, а також щільними контактами між клітинами.

Гемічні механізми. Внаслідок глибокого проникнення поляризованого світла здійснюється крізьшкірна неінвазивна позитивна фотомодифікація формених елементів крові [К.А. Самойлова, 1998-1999]. Зростає її антикоагуляційна активність (антитромбін III), вміст тканинного активатора плазміногену (t-PA), знижується агрегаційна активність тромбоцитів і покращуються реологічні властивості крові. Все це сприяє поліпшенню мікроциркуляції, тромболітичній дії, нормалізації трофіки тканин.

Збільшується тривалість участі еритроцитів у транспорті кисню, підвищується парціальний тиск кисню у крові, причому такий ефект зберігається протягом 24 год після одноразового впливу. Знижується перекисне окиснення ліпідів та підвищується загальна антиоксидантна активність.

У лейкоцитах завдяки описаному вище механізму регенерації мембранної функції та нормалізації енергетичного балансу (накопиченні АТФ) підсилюється продукція антитіл, відновлюються рецепторна (стосовно чужорідних агентів) та імунно-медіаторна функції. Збільшується кількість імуноглобулінів М і А, протизапальних цитокінів (IL-10, TGF- β 1), інтерферону γ , факторів росту, антиатерогенних ліпідів, фагоцитарна активність клітинних елементів (моноцити, гранулоцити), пролонгується термін їхнього функціонування. Разом з підвищенням стимулювальної дії ПАЙЛЕР-світла на продукцію IFN-g відбувається активація клітин імунної системи (моноцитів, макрофагів, натуральних кілерів та Т-лімфоцитів) Одночасно з підвищенням експресії HLA антигенів I і II класів на поверхні клітин різних тканин все це може сприяти підсиленню протівірусного та протипухлинного захисту організму.

Відбувається зростання функції кератиноцитів, ендотеліоцитів та фібробластів, підвищується здатність відновлювати проліферацію та структуру ДНК у пошкоджених аутологічних клітинах. Знижується кількість запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-12) та циркулюючих імунних комплексів (IC), що сприяє елімінації антигенів, атерогенних ліпідів та глюкози. Механізмом протизапальної дії ПАЙЛЕР-світла є зниження в плазмі крові вмісту запальних цитокінів, запобігання викиду інших чинників запалення (IL-1b и TNF- α) та підвищення кількості протизапальних цитокінів (IL-10, TGF- β 1). Відсутність підвищення у плазмі IL-4 и IL-1b сприяє використанню ПАЙЛЕР-світла при лікуванні алергічної патології. Зворотна залежність його ефектів від вихідного рівня імунологічних показників свідчить про нормалізувальну дію щодо імунної системи.

На підставі динаміки вказаних вище антиінфекційних показників, фактора некрозу пухлини (TNF- α), інтерферону (IFN- γ), зростання фагоцитарної активності лейкоцитів, моноцитів, натуральних кілерів (K-562) та відсутності проліферації деяких пухлинних клітин (епідермоїдної карциноми A-431) існує припущення про наявність підсилення протипухлинного захисту під впливом ПАЙЛЕР-світла [К.А. Самойлова, 1998-1999].

Істотне значення має відновлення енергетичного балансу багатофункціональних зон (де поруч є кістковий мозок, вилочкова залоза, шляхи транспорту електромагнітної енергії та біологічно активні точки), що в першу чергу виснажуються при патологічних процесах. До цих зон належать переважно груднина та крижі. Установлено, що світлові аплікації на ці зони більш ефективні з позиції модифікації імунітету, ніж на інші ділянки тіла [І.Є. Колпаков, 2002]. Таким чином, відбуваються відновлення і стимуляція імунної системи організму, отже, підвищуються антиінфекційні й антивірусні його можливості, місцевий імунітет, розвивається локальний протизапальний ефект.

Ефекти, пов'язані з активними формами кисню. Зареєстровані швидкі зміни біохімічних показників у крові після одноразового впливу ПАЙЛЕР-світла [К.А. Самойлова, 1998-1999]. Вони вважаються наслідком генерації опроміненими ПАЙЛЕР-світлом клітинами активних форм кисню (супероксид аніон, радикал ОН,

перекис водню тощо) та оксиду азоту. Згідно з цим поглядом, виникнення таких хімічно активних форм пов'язано з активацією ферментних комплексів НАДФН-оксидази та NO-синтази, котрі локалізуються на мембранах клітин крові. Ці з'єднання сприяють активації транспорту світлових сигналів всередину клітин, а також стимулюють продукцію таких форм іншими клітинами. Каскад утворених таким чином активних форм кисню розглядається як механізм трансляції викликаних світлом змін від невеликої кількості опромінених клітин крові до всього її пулу.

Ефекти прямої дії на клітинні структури. В період проходження поляризованого світла через клітинну мембрану під електромагнітним впливом відбувається зворотна реконфігурація та упорядкування розміщення молекул ліпідів, що мають електрично заряджені полюси, тобто вони “повертаються” на свої місця. При цьому відновлюються вихідна електрична структура клітинної мембрани й основні її функції - іонний транспорт, підвищується електричний потенціал, відбувається “видужання” ушкоджених ділянок мембрани. З боку органел клітини відзначається підвищення активності мітохондріальних окисних процесів внаслідок прямої доставки квантів енергії до мітохондрій. Таким чином, відновлюється природне тканинне дихання й інактивується перекисний шлях окиснення. Це зумовлює запуск нормального обміну речовин та енергії (зниження дефіциту АТФ), відновлення процесу передачі інформації з ДНК, що забезпечує нормалізацію регенеративного процесу та реабілітацію повноцінної участі клітини у роботі відповідної структури (органу) [Самойлова 1998, 1999].

На дермальному рівні у капілярах, по яким на мінімальній швидкості просуваються клітинні елементи крові, відбуваються процеси регенерації, подібні вищеописаним. Зокрема, для без'ядерних еритроцитів відновлення цілісності мембрани буде означати підвищення її осмотичної стійкості та більш тривалий термін існування, що призводить до поліпшення транспорту кисню в організмі [С.А. Гуляр, 1999; К.А. Самойлова, 1998]. Стимулюються тромбоцитарні функції та реологічні властивості, тобто поліпшується згортання крові при відсутності підвищення її в'язкості. Поліпшується мікроциркуляція внаслідок зниження в'язкості крові, зменшується міжклітинне набрякання, полегшується лімфовідтік. Що стосується формених елементів “білої” крові, то наслідком відновлення їхньої функції є посилення фагоцитарної активності, зростання продукції імуноглобулінів, фактора некрозу пухлини тощо. Збільшується кількість Т- і В-лімфоцитів, що свідчить про посилення місцевого та системного імунітету. Необхідно також врахувати, що “біостимульовані” в такий спосіб клітинні елементи крові розносяться її течією по організму, і це призводить до генералізації імуностимулювального ефекту (після обробки ПАЙЛЕР-світлом більше ніж 3 % циркулюючої крові) [К.А. Самойлова, 1999]. Одночасно відбувається регенерація функції багатьох структур, розташованих у дермі (нервові закінчення, потові та сальні залози, волосяні цибулини тощо).

Шкіра - екстраокулярна фоторецептивна структура. Саме в шкірі, котра надзвичайно багата нервовими волокнами та закінченнями, починається трансформація зовнішніх електромагнітних полів оптичного діапазону в сигнали, що викликають

фізіологічні відповіді. У шкірі існують глибокі та поверхневі нервові сплетення, від яких відокремлюються численні нервові гілочки, що утворюють нові сплетення з гілочками до волосяних фолікулів, сальних і потових залоз, м'язів і судин. Особливо багато в шкірі чутливих нервів, що мають чи вільні нервові закінчення, чи спеціальні кінцеві нервові структури. Вважають, що вони сприймають почуття болю. Кінцеві нервові утворення мають складну структуру, що вказує на спеціалізоване сприйняття кожним типом нервового закінчення визначеного виду подразнення. Найбільша кількість нервових закінчень усіх типів лежить у дермі та у нижніх шарах епідермісу; у підшкірній клітковині їх менше.

Епідерміс містить кубоподібні клітини, що розташовуються на базальній мембрані, яка розділяє епідерміс і дерму. Над ними знаходяться кератиноцити на різному ступені диференціювання. Крім них у епідермісі зустрічаються три види клітин. Найбільш поширені меланоцити, які здійснюють синтез і секрецію меланіну, клітини Лангерганса, що належать імунній системі, а також рецептори Меркеля, котрі відповідають за тактильну чутливість шкіри. Розміщуючись біля самої поверхні шкіри, рецептори Меркеля мають вигляд вільних нервових закінчень, розташовані вони між клітинами епідермісу. Рецептори Меркеля у відповідь на кожну стимуляцію, у тому числі і на стимуляцію шкіри світлом, викидають низку гормонів і гормоноподібних речовин (ендорфінів і енкефалінів), що впливають на настрій, активують клітини імунної системи, які регулюють тонус судин, обмін кальцію. При помірних подразненнях у зонах скупчення рецепторів Меркеля ця периферична секреція гормонів і гормоноподібних речовин здійснює значну стимуляцію всього організму. У шкірі, виділяючись з різних сенсорних закінчень, також присутні численні гормони, пептиди і нейротрансмітери та значно розповсюджені в ЦНС речовина Р, пептиди, що відносяться до гена кальцитоніну, вазоактивний інтестинальний поліпептид, нейропептид Y, нейрокінін і нейротензин А, де вони можуть відігравати роль нейромедіаторів. Усі ці сполуки можуть активувати рецептори мембран клітин шкіри, а також волокон соматичних і вегетативних нервів.

Ще один з можливих механізмів екстраокулярної фоторецепції пов'язують із хронобіологічними фоторецепторами крові. Висунуто гіпотезу про те, що фоторецепторами можуть бути половинки молекул гемму і пігменти, котрі містяться в крові та жовчі. Ця модель гуморальної фототрансдукції припускає, що такі пігменти крові ссавців, як гемоглобін і білірубін, беруть участь у циркадних ритмах, викликаних світлом [Н.М. Langevin, J.A. Yandow, 2002].

У 1998 р. було виявлено новий факт екстраокулярної фототрансдукції - процесу, що перетворює поодинокий фізичний "мікроскопічний" вплив квантів світла на екстраокулярні фотосенсорні молекули шкіри людини, і далі їхні відповіді в "макроскопічні" сигнали. Виявилось, що яскрава світлова експозиція шкіри підколінної ямки викликає зрушення фаз у ритмах температури тіла і секреції мелатоніну епіфізом в умовах, коли цілком виключався вплив світла крізь очі [Н.М. Langevin, J.A. Yandow, 2002]. Цей ефект можна пояснити лише тим, що в підколінній

ямці локалізується одна з найбільш ефективних точок акупунктури V-40 (вэй чжун), котра має загальносистемну регуляторну й анальгетичну дію.

Результати спеціальних досліджень дозволяють стверджувати, що точки акупунктури виконують функції екстраокулярних фоторецептивних структур і є рецепторною частиною функціональної системи регуляції електромагнітного балансу, яка забезпечує взаємодію організму з зовнішніми електромагнітними хвилями [С.А. Гуляр, Ю.П. Лиманский, 2003]. Отримано об'єктивні докази ефективності пригнічення болю поляризованим світлом апарата БІОПТРОН за допомогою впливу на специфічні протибольові точки акупунктури чи безпосередньо на осередок болю, при цьому анальгезія становила 50 %. Виявлено, що найбільш ефективно ослаблення тонічного та гострого болю виникало при дії саме поляризованого поліхроматичного (білого) чи монохроматичного (кольорового) світла на точки акупунктури, у той час, як таке ж саме, але неполяризоване монохроматичне світло, викликало лише слабке (недостовірне) пригнічення болю. неполяризоване біле світло взагалі не впливало на больовий поріг, що характеризує чутливість до гострого болю.

Оскільки на прикладі описаної анальгетичної реакції доведена можливість впливу поляризованим світлом на будь-яку точку акупунктури з лікувальною метою, розглянемо більш детально це явище. Як відомо, точки акупунктури та меридіани, що їх з'єднують, мають особливі електричні властивості в порівнянні з навколишньою шкірою. Так, у точках акупунктури виявлені локальні максимуми провідності, які перевищують у 10–100 разів цей показник для шкіри, що оточує. Суха шкіра в центрі точки акупунктури має опір лише близько 10 кОм, тоді як у навколишній шкірі він сягає 3 мОм. Доведено, що низькоомні точки шкіри знаходяться у насиченій водою сполучній тканині, мають чіткі кордони та займають тривимірний простір округлої чи овальної форми з діаметром від одного до десяти міліметрів.

Меридіани мають властивості ліній електричної передачі. Шкіра над ними і самі вони мають значно нижчий електричний імпеданс у порівнянні з навколишньою шкірою. Дermalний шар шкіри заповнений широкими жмутками колагенових і ретикулінових волокон, що орієнтовані у різних напрямках і їм притаманні ультраструктурні властивості. Вважають, що меридіани утворюють струмопровідну систему з повздовжніх ланцюжків електрично заряджених колагенових волокон, що оточені водою сполучної тканини. Міграція електричних зарядів (особливо іонів натрію та хлору) уздовж інтерстиціальних просторів є субстратом “енергетичного струму” меридіанів.

Напрямок руху електромагнітного сигналу в меридіанах визначається концентраційними градієнтами вільних іонів у інтерстиціальній рідині, що рухаються від вищого електричного потенціалу до нижчого. Встановлено, що в кожній парі меридіанів, які йдуть один за одним, існує різниця потенціалів, котра підтримується міграцією іонів у сполучній тканині уздовж екстраваскулярних і екстралімфатичних просторів [С. Ionescu-Tirgoviste, S. Pruna, 1990]. Сполучна тканина, морфологічно поєднуючи органи і тканини переплетенням макромолекул, створеними як рівнобіжні структури тонких гнучких ниток, нині функціонально розглядається як

комунікаційна мережа, що розподіляє та вирівнює електромагнітні поля й електричні струми між різними частинами тіла й усередині кожної його частини через колагенові та інші типи сполучнотканинних волокон. Сполучна тканина має певні ознаки кристалічності, що дає змогу розглядати її молекули як гнучкі кристали з п'єзоелектричними властивостями, тобто із здатністю генерувати електричні струми під впливом деформації і тиску. Електричні струми, що виникають, поширюються по тілу уздовж меридіанів, а, прибуваючи до клітин специфічних органів, завдяки зворотному п'єзоелектричному ефекту, перетворюються в хімічну чи механічну енергію, необхідну для відновлення нормальної функції на молекулярному та клітинному рівнях. Існує думка, що матеріальною основою меридіанів є рідкі кристали, котрі знаходяться у відносно нестабільному стані (холестеричній фазі), дуже чутливі до різних фізичних впливів і складові невідомої раніше фізіологічної системи [M.-W. Ho, D.P. Knight, 1998, H.M. Langevin, J.A. Yandow, 2002].

Величини локальних максимумів провідності точок акупунктури часто корелюють зі станами хвороби і здоров'я, при цьому провідність корелює з фізіологічними і патофізіологічними змінами в організмі. У точках акупунктури виявлені інтенсивні метаболічні процеси, які супроводжуються посиленням поглинання кисню та підвищеним інфрачервоним випромінюванням. У межах більшості точок акупунктури знайдені високі концентрації нейротрансмітерів і гормонів, а поза межами цих точок і меридіанів їхній вміст значно менший. У точках акупунктури та меридіанах істотно вища концентрація іонів кальцію, що відіграє роль вторинного посередника та міжклітинного передавача, втягнутого в різні фізіологічні функції поза точками акупунктури і поза меридіанами. Встановлено, що зміни концентрації іонів кальцію можуть бути викликані електричним, механічним чи лазерним чинником, а також хімічними подразниками, і швидко поширюються крізь щілинні з'єднання на інші клітини. При видаленні іонів кальцію з точки акупунктури виникає блокада лікувального ефекту, що припускає важливу їхню роль в голковколіванні. Терапевтичні ефекти так само можуть бути досягнуті розмаїттям подразників точок акупунктури, включаючи лазер, механічну й електричну стимуляцію.

Поширення електромагнітної енергії по меридіанах підтверджується дослідженнями, які показали, що в шкірі людини існують світлопровідні ділянки, що збігаються з проекціями на шкірі меридіанів, у яких ефект провідності світла виникає тільки тоді, коли його джерело (промінь світла з волоконно-оптичного джгута) установлювалося на дистальні точки акупунктури, що знаходяться на меридіані [S. Pankratov, 1991]. У точках акупунктури, розташованих по ходу меридіанів були виявлені коливання електромагнітного випромінювання, близького за спектром до видимого світла, а його інтенсивність пов'язана з рівнем активності. Деякі електричні характеристики точок акупунктури, котрі розташовані на меридіанах, подібні до транзисторних діодів. Це стало підставою вважати, що вони мають напівпровідникові властивості, а тіло людини може генерувати та сприймати електромагнітні хвилі.

Згідно з даними літератури [J.M. Helms, 1995], система точок акупунктури та меридіанів, що має загальну анатомічну основу у вигляді рідкокристалічної безперервної мережі “континуума”, утвореної колагеном і шарами структурованих молекул води, забезпечує одnobічну провідність ними протонів. Це дає можливість усім частинам організму швидко взаємодіяти і функціонувати як когерентне ціле.

Конкретним проявом загальної реакції на аплікацію ПАЙЛЕР-світла є участь системи сполучної тканини в транспорті електромагнітної енергії. Наявність колагенових структур у кожному органі зумовлює доставку електромагнітної енергії до зон, що потерпають від її дефіциту. У цьому процесі беруть участь нервові структури, біофізичні і біохімічні реакції, є внесок зв'язаної води і стереоізометрії молекул. Це все поєднується у окрему функціональну систему регуляції електромагнітного балансу організму [С.О. Гуляр, Ю.П. Лиманський, 2003]. Біологічний ефект визначається розвитком резонансів і флуктуацій електричних потенціалів у молекулярних і клітинних структурах з наступною зміною їхнього функціонального стану. У випадку дії електромагнітними хвилями біологічно адекватного діапазону (оптичного, як у ПАЙЛЕР-світла), відбувається ліквідація їхньої нестачі, забезпечується участь у регуляції вісцеральними системами, підтримується електромагнітний баланс організму. Доведено, що при больових синдромах можна простежити весь ланцюжок реакцій, що виникають, включаючи рецептори електромагнітних хвиль (точки акупунктури), протибольові структури центральної нервової системи (опіоїдна) і кінцевий протибольовий ефект [С.О. Гуляр, Ю.П. Лиманський, 2003; Ю.П. Лиманський, З.А. Тамарова, С.О. Гуляр, 2000; 2003]. Аналогічні взаємини мають клінічне підтвердження при зональній терапії розладів дихальної, серцевосудинної системи, бронхіальної астми тощо [О.В. Біякова, 2006; І.Є. Колпаков, 2002; О.В. Кравченко, Л.В. Кузнєцова, 1999; А.М. Пілецький, 2003; О.А. Цодікова, 2006].

Механізм локального світлотерапевтичного ефекту можна описати на прикладі дії поляризованого світла на осередок болю. На противагу неполяризованому світлу, воно має високу здатність активувати антиноцицептивні системи мозку одночасно з корекцією процесу запалення. Відомо, що для хемогенного запалення характерне виділення безлічі медіаторів запалення, зокрема брадикініну та гістаміну, що стимулюють ноцицептивні волокна. Вони спричиняють судинорозширювальну дію, розвиток набряку, збільшення проникності базальних мембран шкіри, підвищення інтенсивності обміну речовин (приблизно на одну третину), зниження рН у вогнищі запалення до 5,3, збільшення осмотичного тиску, концентрації іонів калію, натрію, хлору (приблизно в 1,5 раза). Виявлено, що при цьому відбувається зниження електричного опору шкіри. Цей факт дозволяє припускати, що ділянка шкіри поза точкою акупунктури, яка змінена внаслідок хемогенного запалення, набуває властивостей точки акупунктури і здатність активувати ендogenous протибольові системи. У практиці акупунктури такі позаакупунктурні зони, що виникли в результаті патологічного процесу, використовуються для ефективного пригнічення болю.

Отримані дані показують, що шкіра людини та ссавців має не належні зоровій системі фоторецептивні молекули і клітини (екстраокулярні фоторецептори), що

пов'язані з нервовими клітинами (у тому числі і мозку) і здатні вмикати складні функції організму під дією поляризованого світла поза зоровою системою. Ці факти дозволяють стверджувати, що взаємодія енергії упорядкованих (поляризованих) чи неупорядкованих (природних) електромагнітних хвиль оптичного діапазону з біологічними молекулами на тих рівнях організму, яких вона здатна досягти поза органом зору, наприклад зі шкірою, є дуже важливим фактором для оптимальної роботи його функціональних систем.

Таким чином, біологічна дія поляризованого світла проявляється на молекулярному, клітинному, системному й організменому рівнях. Виходячи з перерахованих механізмів дії ПАЙЛЕР-світла, можна охарактеризувати загальну формулу методу БІОПТРОН-світлотерапія: це місцевий чи системний вплив поляризованими електромагнітними хвилями біологічно необхідного (сонячного) діапазону з використанням рецепторних або сенсорних воріт і транспортуючого сполучнотканинного каркасу для доставки електромагнітної енергії в регуляторні системи або зони, що потерпають від її дефіциту чи дисбалансу. Лікувальний ефект зумовлений виникненням і реабілітацією належної інтенсивності резонансного відгуку молекулярних структур, що мають спорідненість до сонячних електромагнітних коливань у діапазоні 480-3400 нм.

З накопиченого на теперішній час експериментально-клінічного досвіду випливає, що ПАЙЛЕР-світло апарата БІОПТРОН забезпечує такі лікувальні і біостимулювальні ефекти *в поліхроматичному варіанті*: імуностимулювальний (місцевий і системний), антиалергічний, знеболювальний (гострий, тонічний і вісцеральний біль), регенеративно-проліферувальний, протизапальний, протинабряковий, метаболічний, вазоактивний, антиспастичний, антигіпоксичний (місцевий), підсилювальний місцеву дію препаратів. При застосуванні *монохроматичних світлових комбінацій* додатково досягаються системні знеболювальний, антистресорний, загальностимулювальний, регулювальний баланс обміну речовин і коригувальний емоційний стан. У випадку роботи з апаратом БІОПТРОН без фільтрів *довгохвильове ультрафіолетове випромінювання* (320-400 нм) надає додатковий місцевий бактерицидний, меланінстворювальний, імуностимулювальний, фотосенсибілізаційний ефекти. При загальній дії на великі ділянки шкіри таке випромінювання сприяє створенню вітаміну D₃, підвищенню опірності організму щодо інфекцій, стримує поширення акне та стимулює гемопоєз [М. Курик, 2003; В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001; Д.Н. Чичкан, 2005]

Результати клінічних досліджень

Клініко-експериментальне вивчення впливу ПАЙЛЕР-світла на плин бронхіальної астми дозволило отримати низку доказів можливості досягнення позитивного лікувального результату [Л.В. Кузнецова і співавт., 1999; О.В. Кравченко, 2002; А.М. Пилецкий, 2003; І.Є. Колпаков, 2002]. Авторами застосована концепція зональної терапії з урахуванням наявності функціональної системи регуляції електромагнітного балансу [С.О. Гуляр, Лиманський, 2003]. Лікування ПАЙЛЕР-

світлом здійснювалося одночасно з застосуванням базисних фармакологічних препаратів – імудон, бронхомунал, хілак-форте та ін.

Дослідження показали, що у хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах виникають значні зміни в системному, локальному імунитеті, цитокиновому статусі та інтерферогенезі. Виявлено дисбаланс показників імунної системи, що виражається в підвищенні вмісту основного та специфічного IgE, зменшення кількості та функціональної активності CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, зменшенні імунорегуляторного індексу, зниження виходу гістаміну з базофілів периферійної крові індукованого бактеріальними алергенами, зниження показників поглинаючої активності нейтрофільних гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, високим вмістом ФНП- α , IL-1 α , IL-4 в сироватці крові та зниження вмісту ІФН- γ . Виявлено, що коефіцієнт кореляції прямо пропорційний між вмістом в сироватці крові ІФН- γ , ФНП- α , IL-1 α . Імунотропна терапія вакциною імудон в комплексі з ПАЙЛЕР-світлом здатна підвищувати кількість Т-лімфоцитів (з 47,5 \pm 1,2 % до 56,7 \pm 1,9 % при нормі 61,4 \pm 0,8 %) та їх функціональну активність в реакції бластної трансформації на неспецифічні мітогени: ЛМ (з 15,9 \pm 1,2 і.с. до 25,1 \pm 1,2 і.с. при нормі 26,7 \pm 2,1 і.с.) та Кон-А в концентрації 20мкг/мл (з 3,2 \pm 0,1 і.с. до 5,1 \pm 0,2 і.с.), що залежить від дози препарату та індивідуальної чутливості імунокомпетентних клітин хворого на нього. Одночасно знижується вихід гістаміну з базофілів периферійної крові, індукованого бактеріальними алергенами з 50,4 \pm 5,6 % до 15,1 \pm 1,2 %, значно зменшується кількість основного IgE (з 91,4 \pm 8,3 Кє/л до 21,3 \pm 9,1 Кє/л) та специфічного IgE, а також відзначається тенденція до нормалізації IgA (з 0,9 \pm 0,2 Кє/л до 1,4 \pm 0,9 Кє/л).

В результаті лікування ПАЙЛЕР-світлом в комплексі з імуновакциною імудон на тлі традиційної терапії нормалізувалися показники поглинаючої активності нейтрофільних гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, а також киснево-залежного механізму фагоцитозу (НСТ-тест).

У всіх хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах, яким було проведено лікування імудоном та ПАЙЛЕР-світлом, порівняльно з контрольною групою, доведено підвищення ефективності цієї терапії: у 38,0 % - на відмінно, у 46,0 % - добре, у 14,0 % - задовільно і тільки у 3,0 % - без ефекту, а через 6-12 міс відповідно 74,1; 12,1; 6,9 %. Це склало 85 % загального позитивного результату в порівнянні з контролем і сприяло скороченню строків перебування в стаціонарі на 25 % та покращенню якості життя хворого на 75 %.

Застосування ПАЙЛЕР-світла у комплексній терапії з бронхомуналом хворих на бронхіальну астму також сприяє нормалізації імунологічної реактивності організму (див.таблицю 55). Це видно з підвищення кількості Т-лімфоцитів, нормалізації співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів, наявності непрямих свідчень зниження активності Th-2-складової імунної системи, що вказує на нормалізацію рівня IL-4 у сироватці крові. Відновлення рівня сироваткового ФНП- α – одного з чинників, котрий дестабілізує опасисту клітину, може розглядатися як позитивний ефект лікування ПАЙЛЕР-світлом. Зберігається високий рівень спонтанної продукції IL-1 α , можливо, у відповідь на тривале надходження алергенів. Ці дані свідчать про те, що наявність ПАЙЛЕР-світла в комплексному лікуванні захворювання приводить до скорочення строків перебування хворих у стаціонарі.

Стан В-ланки імунітету у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування (M±m)

Групи обстежених осіб	CD20 ⁺ , %	IgG, %	IgE, Кг/л
Контрольна група (n=20)	15,9±3,2	11,4±0,9	26,3±1,5
Аплікація ПАЙЛЕР-світлом (n=38) до лікування	18,4±1,2	15,9±0,7*	60,4±2,1*
після лікування	16,2±1,1	12,4±0,5**	28,1±1,8**
Терапія бронхомуналом (n=29) до лікування	18,1±0,9	15,7±0,5*	63,5±1,9*
після лікування	17,1±0,1	14,2±0,1	56,4±2,1
Терапія бронхомуналом та ПАЙЛЕР-світлом (n=35) до лікування	18,7±0,8	15,5±0,4*	59,3±2,3*
після лікування	16,1±0,5**	11,9±0,2**	30,1±2,9**
Базисне лікування (n=35) до лікування	18,5±0,4	16,1±0,3*	64,8±2,7*
після лікування	17,9±0,5	15,1±0,2**	49,4±2,5**

Примітка: * - достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в осіб контрольної групи (P<0,05).

** - достовірність у порівнянні з даними до лікування (P<0,05).

Отримані дані про позитивний вплив ПАЙЛЕР-світла в комплексі з хілак-форте щодо нормалізації ейкозотрієнової, олеїнової та лінолевої жирних кислот, що підвищує ефективність лікування на 25 %. Це важливо при супутніх розладах функції шлунково-кишкового тракту, зокрема при дисбактеріозі.

Таким чином на теперішній час існують докази про те, що лікування ПАЙЛЕР-світлом в комплексі з іншими імунотропними препаратами є позитивним, оскільки сприяє відновленню імунологічних показників та зниженню алергічних реакцій. Завдяки нормалізації функцій клітинної мембрани, активації регенеративних процесів та поліпшенню енергообміну в тканинах, поляризоване світло має переваги щодо ліквідації алергічного, імунодефіцитного та гіпоксичного станів. Тому показаннями для застосування ПАЙЛЕР-світла є бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний дерматит, atopічний дерматит, медикаментозна алергія, інсектна алергія, синдром хронічної втоми.

Принципи лікування ПАЙЛЕР-світлом

Для клінічного результату істотне значення мають специфічні особливості дії різних довжин електромагнітних хвиль сонячного діапазону. Наприклад, довгохвильове та середньохвильове ультрафіолетове опромінення сприяють еритемостворювальному й імуномодулювальному ефектам, утворенню вітаміну D₃ та обміну інших жиророзчинних вітамінів, а короткохвильове - спричинює могутній бактерицидний і бактеріостатичний вплив.

Специфічні властивості мають оптичний діапазон (видиме світло) і його компоненти: червоний – відомий як загальний стимулятор, блакитний - як седативний чинник. Особливості впливу інфрачервоного компонента полягають у його знеболювальній, трофікорегенераторній і протизапальній дії.

Однак саме наявність поляризованості визначає високу біологічну активність світла, зумовлену значною проникною здатністю, та розширену біотропну дію, хоча його специфічність пов'язана з довжиною хвилі. Цим зумовлений досить широкий спектр фізіологічних і клінічних ефектів ПАЙЛЕР-світла - протизапальний, гіпосенсибілізувальний, знеболювальний, імуномодулювальний, детоксикаційний тощо.

Фізіотерапевтичні можливості ПАЙЛЕР-світла полягають у його впливі на органонеспецифічні й органоспецифічні процеси. Застосування ПАЙЛЕР-світла для корекції органонеспецифічних процесів (алергія, біль, загоєння, запалення тощо) дозволяє підвищувати можливості фізіологічного захисту організму в цілому. Тому воно доцільне при таких синдромах: набряковому, дискінетичному (спастичному), диссекреторному, дисгормональному (зниження інкреторної функції), дисциркуляторному, алергічному (іммунні порушення), гіперсимпатикотонічному, метаболічних порушень (інтоксикаційному), гіпотрофічному, обструктивному, астеничному, невротичному, функціональної недостатності органів (у стадії компенсації) [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001]. Останнім часом отримані дані про наявність лікувального ефекту при органоспецифічних процесах, зокрема при захворюваннях органів дихання, кровообігу, центральної та периферичної нервової системи, травного тракту, сечовидільної, статевої й ендокринної систем тощо. Клінічно ефективно профілактичне застосування ПАЙЛЕР-світла при загрозах вірусних епідемій та сезонних простудних захворювань.

Лікування поляризованим світлом може здійснюватися в трьох напрямках: як монотерапія, для потенціювання інших методів лікування (медикаментозного, дієтичного, психотерапевтичного, фізичними й електромагнітними факторами, масажу, ЛФК тощо), та для підсилення дії самого ПАЙЛЕР-світла (тими самими методами). Наприклад, у домашніх умовах частіше застосовується монотерапія, тоді як в амбулаторних і стаціонарних - зазначені вище шляхи підсилення лікувального ефекту.

При розгляді можливості поєднання ПАЙЛЕР-світла з іншими фізіотерапевтичними методами і режимами можна відзначити кілька варіантів.

1. Поєднання впливу ПАЙЛЕР-світла та фізіотерапевтичних методів *на одну зону*. У цьому випадку можливе застосування гальванізації, електрофорезу, діадинамічних і синусоїдальних струмів, короткоімпульсної електроанальгезії, електростимуляції, ультразвуку, віброакустичного впливу.

2. При впливі *на різні зони в один день* показане використання гальванізації, електрофорезу, електросну, діадинамічних і синусоїдально-модульованих струмів, короткоімпульсної анальгезії, електростимуляції, дарсонвалізації, індуктотермії, електричного поля УВЧ, ультрафіолетового опромінення, бальнеотерапії.

3. Режим впливу *на одну зону в різні дні* сумісний з більшістю фізіотерапевтичних методів.

Загальні принципи ПАЙЛЕР-світлотерапії як одного з напрямків фізіотерапії залишаються традиційними. Необхідно враховувати, що цей чинник є менш пошкоджувальним, тому курс терапії може бути значно розширений, а в осінньо-

зимовий період показане систематичне застосування подовжених експозицій для зняття дефіциту сонячного впливу та зменшення депресивних розладів.

Важливий індивідуальний підхід, що полягає в складанні схем лікування захворювань, властивих конкретному пацієнту. Доцільний одночасний вплив на всі ланки патогенезу захворювання, спрямований на зворотну еволюцію патологічного процесу, на різні механізми фізіологічного захисту організму (вироблення лізоциму, інтерферону, Су-оксидази, на мобілізацію симпатoadреналової, антиоксидантної, протизгортальної, стреслімітуючої, детоксикаційної систем, на становлення фізіологічних реакцій адаптації), на механізми саногенезу (реституцію, репарацію, компенсацію, імунітет).

Оцінка динаміки і спрямованості реакцій у відповідь на вплив ПАЙЛЕР-світла здійснюється за конкретними функціональними показниками та тестами інтегрального призначення.

При лікуванні хронічних патологічних процесів, відновлювальному лікуванні хворих із значними алергічними ушкодженнями шкіри ефективні світлові аплікації на вушні раковини, точки акупунктури широкого призначення і стопи (по черзі на передню, середню та задню зони).

У кожному випадку необхідний глибокий аналіз патогенезу конкретного захворювання. Наприклад, при наявності локального алергічно-запального процесу на початку його клінічних проявів (свербіж, біль, гіперемія, набряклість) спостерігаються трофічні порушення через розлади макро- та мікроциркуляції. У даному випадку показаний прямий вплив на патологічне вогнище. У цілому застосування ПАЙЛЕР-світла завжди показане як фізичний чинник, що потенціює, при реабілітації та продовженні лікування.

Оцінка ефективності проведеної терапії ПАЙЛЕР-світлом у осіб із хронічними захворюваннями чи гострою патологією може бути здійснена на підставі двох груп критеріїв – прямих клінічних і додаткових (інструментальних) даних [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006]. Наприклад, при захворюваннях органів дихання критеріями першої групи може бути названо зниження частоти скарг на загальну слабкість, швидку стомлюваність, задишку при фізичних навантаженнях, зменшення ступеня виразності та завзятості кашльового чи спастичного синдрому, секрету зі слизових оболонок, усунення і зниження проявів інтоксикації, частоти і тривалості нападів бронхіальної астми, зміни температурної реакції (від субфебрильної, підвищеної чи високої температури до нормальної), зменшення періоду наявності ненормальних аускультативних змін у легенях, зниження частоти загострень, середньої тривалості рецидиву, збільшення тривалості періоду ремісії (при хронічних і рецидивних захворюваннях бронхів і легень). До другої групи критеріїв відносяться: поліпшення прохідності бронхіального дерева на різних рівнях, усунення чи зниження бронхіальної гіперреактивності (за даними спірографічного і/чи пневмотахографічного дослідження вентиляційної здатності легень); зниження інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення в сироватці крові, еритроцитах, конденсаті видихуваного повітря, поліпшення чи нормалізація результатів рентгенологічного дослідження грудної

клітки, поліпшення чи нормалізація гемограми, біохімічних і імунологічних показників крові.

Додаткові фізичні чинники, що зменшують алергенне навантаження

Ефективність лікування алергічних станів ПАЙЛЕР-світлом (див.рисунок 16) може бути підсилена застосуванням додаткових пристроїв, що поліпшують індивідуальне екологічне середовище. До таких апаратів належать очищувачі повітря **Therapy Air** та **Therapy Air Ion**, водяний фільтр зворотного осмосу **Aquina**, пароочищувач **tuttoJebbo** (виробництво ZEPTEK GROUP, Швейцарія) (див. кольорову вставку). Одночасне використання їх можливостей сприяє зменшенню надходження пилу, алергенів та мікроорганізмів до легень, та запобіганню потрапляння розчинених чи домішкових хімічно активних речовин, що є у воді, до шлунку.

Апарат **Therapy Air** (див.рисунок 17) призначений для очищення дихального середовища замкнених житлових приміщень та для нейтралізації запахів. Завдяки наявності чотирьох ступенів очищення досягається усунення з вдихуваного повітря механічних забруднень (1-а ступінь: пил, мікро паразити тощо), знешкодження мікроорганізмів (2-а ступінь), активне поглинання хімічно активних та органічних складових та запахів (3-я ступінь) та ароматизаційне доочищення повітря, що виходить з апарату (4-а ступінь). Апарат **Therapy Air Ion** має ще кращі можливості для очищення повітря завдяки наявності більш розгалуженій технології. Видалення забруднень досягається на шести ступенях, які послідовно усувають з вдихуваного повітря пилові аерозолі, дими, бактерії, в т.ч. легіонелу, плісняву, органічні домішки, мікро паразитів, алергени тощо та додатково насичують очищене повітря негативними іонами в концентраціях, що не перевищують санітарну норму.

Це дозволяє забезпечити відсутність шкідливих домішок, зокрема алергенів, під час вдиху і потрапляння їх до трахеї та альвеол. Більш зате, при тривалому перебуванні у такому очищеному повітрі виникає можливість зниження пилового навантаження на мерехтливий епітелій дихальних шляхів та евакуації забруднень, що накопичилися. Це веде до зменшення умов, які сприяють скороченню бронхіальних м'язів і звуженню просвіту бронхів. Завдяки цьому покращується надходження кисню до альвеоло-капілярного бар'єру та елімінація вуглекислого газу з крові, тобто оптимізується баланс транспорту респіраторних газів у легенях.

Очищувач поверхні від бруду, що в'ївся, особливо у важкодоступних місцях одночасно обробляє зону очищення паром і високою температурою. Струмінь гарячого пару з апарату **tuttoJebbo** (див.рисунок 19) забезпечує безконтактне видалення забруднень та стерилізацію. Крім того, апарат дає можливість сухого очищення у режимі потужного звичайного або водяного пилососа. Це сприяє зменшенню у приміщенні та в одязі таких домішок, що не можуть бути повністю видаленими апаратом **Therapy Air**. Додаткове очищення меблів, ковдр тощо та дезодорування повітря сприяє покращенню чистоти повітряного середовища. Нарешті апарат має професійну парову праску, яка покращує загально гігієнічний стан одягу (зменшує вміст пилу, алергенів, дезодорує та дезінфікує). Всі ці можливості сприяють

зменшенню впливу фізичних, хімічних та біологічних чинників, що формують алергічні стани.

Зменшення вмісту хімічно активних та алергізуючих домішок у питній воді досягається застосуванням багатоступінчастого фільтру **Aquina** (див.рисунок 18). Він має 5 ступенів очистки питної води. На першому поліпропіленовому затримуються тверді, нерозчинні та колоїдні частинки розміром більше 20 мікрон, на другому – більше 5 мікрон, далі активоване гранульоване вугілля поглинає хлор, хлорорганічні та органічні сполуки. На четвертому застосовується зворотньо-осмотична мембрана з порами розміром біля 0,0001 мікрона, крізь яку під тиском можуть проникати лише молекули води (95-95 % інших молекул залишається перед мембраною і змиваються струменем води). На п'ятому ступені пресоване активоване вугілля додатково доочищує воду від газів та запахів. Таким чином створюються умови захисту шлунково-кишкового тракту від потрапляння в нього забруднень, що викликають алергічні стани.

Технології, підсилюючі вплив ПАЙЛЕР-світла, застосовуються одночасно, тобто паралельно з його зональним застосуванням доцільно мати чисте вдихуване повітря та вживати „зворотньо-осмотичну” воду.

Методика ПАЙЛЕР-світлотерапії

Як правило, світлові аплікації на відповідні ділянки тіла без чи в сполученні з препаратом ОКСИСПРЕЙ застосовуються один-два рази на добу. У випадках гострих алергічних проявів на шкірі та слизових оболонках можливе застосування ПАЙЛЕР-світла кожні 2-3 год. Шкіра (рана) має бути очищена від жирових нашарувань і залишків попередніх зовнішніх препаратів. Промінь спрямовується під кутом, приблизно 90° до поверхні шкіри, при цьому він має утримуватися над обраною ділянкою протягом рекомендованої експозиції. У разі необхідності охоплення більш великих зон дозволяється застосовувати кругові або продовжні повільні рухи з відповідним збільшенням загальної експозиції.

Тривалість конкретного сеансу становить 4-6-8-10 хв, вона може бути збільшена до 15-30 хв при потребі використання переважно інфрачервоного спектру для прогріву глибинних структур, наприклад глибоко розташовані м'язи, суглоби тощо. Лікування триває протягом часу, який потрібно до отримання позитивного результату. Тривалість курсу лікування залежить від виду розладів, їх локалізації, швидкості репаративних процесів й індивідуальної фоточутливості і становить від одного до декількох тижнів чи місяців, а також без часових обмежень (наприклад для профілактики осінньо-зимової захворюваності). Після закінчення сеансу на ділянці, що освітлювалася, можна застосовувати лікувальні креми, косметичні та фітотерапевтичні препаратів на натуральній основі. Особливості режиму світлотерапії залежать від моделі застосовуваного апарата.

Препарат ОКСИСПРЕЙ являє собою пересичений під підвищеним тиском розчин кисню в дистильованій воді. Вміст кисню збільшений до 500 % у порівнянні зі звичайною концентрацією кисню у воді, тобто в порівнянні з 5 мг/л (водопровідна

вода) містить близько 27 мг/л. Витиснення газу і води з балона здійснює стиснутий кисень.

Протипоказання для лікування ПАЙЛЕР-світлом

Оскільки ПАЙЛЕР-світло являє собою біологічно активний низькоінтенсивний потік електромагнітних хвиль оптичного діапазону (наближений до сонячного), у якому вилучені ультрафіолетова та значна частина інфрачервоної складової, то протипоказання в основному пов'язані з особливостями конкретних патологічних процесів. До таких обмежень відносяться: гіперфункція щитовидної залози і надниркових залоз, злоякісні пухлини шкіри та крові, гострі хірургічні захворювання (перитоніт, проривна виразка шлунка, гострий апендицит, гострий гнійний холецистит, заворот кишок, защемлена грижа, перекручена кіста яєчника), гостре гнійне запалення з флукутацією, гострий тромбофлебіт, профузна кровотеча. При сухотах протипоказаннями є прогресуючі форми, кровохаркання і легенева кровотеча, у також множинна стійкість мікобацил до протитуберкульозних препаратів. Варто уникати прямого світіння з короткої відстані в очі, застосовувати світлові впливи при діабетичній ретинопатії та схильності до крововиливів у око (гемофтальм). У чутливих до світла осіб небажана світлотерапія в сполученні з засобами фотосенсибілізації (креми для засмаги). У пацієнтів із судорожними станами (епілепсія) перші сеанси доцільно проводити під наглядом.

У випадку застосування ультрафіолетової частини спектра (апарати БЮПТРОН-компакт або БЮПТРОН-ПРО-1 зі знятим штатним фільтром) необхідно враховувати наявність додаткових протипоказань, які існують для кварцевого опромінення. Зокрема, це захворювання, котрі супроводжуються печінковою та нирковою недостатністю, артеріальна гіпертензія III ступеня, недостатність кровообігу II-III ступенів, активна форма туберкульозу, системний червоний вовчак, малярія, підвищена чутливість до ультрафіолетових променів.

Лікувальне застосування ПАЙЛЕР-світла

Немедикаментозна терапія алергічних станів застосовується як моно-, допоміжна та замісна терапія у випадку непереносності лікувальних препаратів. З урахуванням етапів лікування та етіопатогенетичного варіанту захворювання використовують різноманітні фізичні чинники, голкорексфлексо- та психотерапію, перебування на курортах та соляних печерах, кінезотерапію та ЛФК, тренування та зміну режиму дихання, фіто- та дієтотерапію тощо. Світлотерапія належить до фізичних чинників, що впливають на біологічно активні зони, і цей вплив може бути застосований з лікувальною метою [О.В. Біякова, 2006; С.А. Гуляр, 1999; Ю.П. Лиманський, С.О. Гуляр, 2000; С.А. Гуляр, Ю.П. Лиманський, З.А. Тамарова, 2004; С.О. Гуляр, А.Л. Косаківський, 2006; О.В. Кравченко, 2002; Л.В. Кузнєцова і співав., 2000; А.М. Пілецький, 2003; О.А. Цодікова, 2006].

Показаннями для застосування ПАЙЛЕР-світла з метою лікування алергічних станів є бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний дерматит, atopічний дерматит, контактний дерматит, медикаментозна алергія, кропив'янка, професійна екзема, інсектна алергія, синдром хронічної втоми тощо.

Для лікування алергічних станів вісцеральних органів, в першу чергу респіраторних (бронхіальної астми), доцільний вплив на дихальний контур та рефлексогенні зони центрального та периферичного нервового апарата. У випадках алергічних проявів поверхневих структур переважно застосовується місцеве лікування у комбінації з впливом на зони, що дають системний ефект. Як правило, терапія ПАЙЛЕР-світлом має поєднуватися зі всебічним базовим лікуванням основного захворювання [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001]. Для розширення терапевтичних можливостей поляризованого світла застосовуються не тільки його поліхроматичний варіант (стандартне світло апарата БІОПТРОН), але і комбінація ПАЙЛЕР-світла з УФ компонентом. Така методика застосовується для додаткової подразнювальної дії на біологічно активні зони (точки акупунктури). Монохроматичне поляризоване світло рекомендується для отримання більш прецизійного ефекту, переважно за рахунок більш адекватного резонансного відгуку відповідних біологічних структур. Враховується, що червоний і помаранчевий кольори доцільно аплікувати у випадку атрофічних та дегенеративних процесів, а синій та блакитний – при запальних та гіперактивних станах. Нейтральні кольори бажано застосовувати у випадках нестабільних (дістонічних) станів та супутніх проявах інших захворювань. Крім того, існують окремі схеми застосування комбінованого впливу на точки акупунктури, сегментарні та пропріо-вісцеральні зони в поєднанні з вживанням антиалергічних сумішей ефірних олій [С.О. Гуляр, 1999]

Синдром запальних явищ при бронхіальній астмі зі значними набряковим та гіперсекреторним компонентами лікується впливом ПАЙЛЕР-світла (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, грудну клітку (паравертебрально Th2-Th8 білатерально між лопатками), ступні, зони ліктьових та підколінних ямок, сонного та пахового трикутників. Використання рефлексотерапевтичних зон (точок акупунктури) дозволяє приєднати їх лікувальні можливості, що можуть бути отримані шляхом курсової терапії. В цьому випадку доцільне застосування апарата БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див.таблицю 56). Таку курси лікування доцільно проводити також навесні та восени з протирецидивною метою.

Таблиця 56

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом запальних явищ при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
<i>1</i>	GI-4 + RP-6	Білатерально
<i>2</i>	P-7 + V-12 + E-36	Білатерально

3	P-1 + P-5 + V-13	Білатерально
4	GI-10 + P-1 + J-17 (непарна)	Білатерально
5	TR-5 + IG-15 + V-14	Білатерально
6	GI-11 + V-17 + V-41	Білатерально
7	P-9 + R-26 + P-5	Білатерально
8	E-36 + P-6 + VC-22 (непарна)	Білатерально
9	R-24 + E-15 + P-2	Білатерально
10	V-47 + R-3	Білатерально
11	RP-6 + IG-12 + V-18	Білатерально

При **дискінетичному (бронхообструктивному) синдромі** впливають ПАЙЛЕР-світлом (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на грудну клітку (паравертебрально Th3-Th12 білатерально між лопатками), проекцію наднирників (Th10-L1), ділянки шиї (симпатичні ганглії та синокаротидна зона) та гомілки (за ходом сідничного нерва). Така терапія буде більш ефективною у хворих, які не мають проявів блокади бета-рецепторів. Лікування з застосуванням точок акупунктури можна застосовувати як для ліквідації приступу, так і для курсового лікування у поєднанні з медикаментозною терапією або без неї. Під час гострих приступів задухи застосовують 1-2 місцеві (сегментарні) точки і 1-2 дистантні точки (кінцівки). В цьому випадку доцільне застосування апарата БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див.таблицю 57).

Таблиця 57

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом бронхообструктивного синдрому при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
1	GI-4 + RP-6	Білатерально
2	V-12 + V-13	Білатерально
3	P-7 + E-9 + F-3	Білатерально

4	GI-4 + F-2	Білатерально
5	RP-6 + VC-17 + P-5	Білатерально
6	E-36 + P-9 + R-27	Білатерально
7	V-11 + V-47 + T-14 (непарна)	Білатерально
8	V-12 + V-46 + VB-21 (непарна)	Білатерально
9	GI-11 + E-17 + VC-18 (непарна)	Білатерально
10	GI-11 + E-14 + R-24	Білатерально
11	R-3 + E-40 + VC-21 (непарна)	Білатерально
12	GI-4 + F-2	Білатерально

При *синдромі (алергічному) імунних порушень* при бронхіальній астмі застосовують світлові аплікації (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, нижню третину груднини, наднирники та бітемпоральні ділянки. Стабілізація порушень у системі імунітету, зменшення вираженості аутоімунних процесів та підвищення адаптивних можливостей організму досягається впливом ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури за методичними підходами, вказаними вище. Використовуються апарати БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див.таблицю 58).

Таблиця 58

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом синдрому імунних порушень при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
1	GI-4	Білатерально
2	P-7 + V-13	Білатерально
3	RP-6 + VG-14 (непарна) + V-25	Білатерально

4	GI-11 + F-2	Білатерально
5	P-5 + RP-6	Білатерально
6	F-3 + F-14	Білатерально
7	P-7 + VG-14 (непарна)	Білатерально
8	GI-4 + V-25	Білатерально
9	F-2 + R-1	Білатерально
10	GI-11 + RP-6	Білатерально

Прояви *астено-невротичного синдрому* зменшують трансцеребральними ПАЙЛЕР-впливами (лобно-потилична, потилична, лобно-соскоподібна, трансорбітальна, бітемпоральна ділянки), аплікаціями на задню поверхню шиї та передпліччя по ходу серединного нерву та гомілка по ходу сідничного нерву (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1). Одночасно застосовуються аплікації ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури за методичними підходами, вказаними вище. Використовуються апарати БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див.таблицю 59).

Таблиця 59

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом астено-невротичного синдрому при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
1	C-7 + RP-6	Білатерально
2	VG-20 (непарна) + F-2	Білатерально
3	IG-5 + V-27	Білатерально
4	MC-7 + F-3	Білатерально
5	C-3 + V-15	Білатерально
6	MC-8 + V-14	Білатерально
7	VG-20 (непарна) + F-3	Білатерально
8	MC-9 + E-36	Білатерально
9	MC-7 + F-2	Білатерально
10	C-7 + RP-6	Білатерально

Синдром емфіземи легень та дихальної недостатності потребує впливу (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, м'язи грудної клітки, діафрагму. При застосуванні впливу на точки акупунктури (апарат БІОПТРОН-компакт) доцільні збільшені експозиції або менші дистанції, що забезпечує краще їх прогрівання. Типова експозиція складає 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див. таблицю 60).

Таблиця 60

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом астено-невротичного синдрому при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
1	P-7 + P-1 + E-36	Білатерально
2	R-7 + V-23	Білатерально
3	P-9 + V-13	Білатерально
4	RP-2 + V-20	Білатерально
5	GI-4 + VG-14 (непарна)+ F-3	Білатерально
6	P-9 + RP-5 + V-11	Білатерально
7	E-40 + E-15	Білатерально
8	RP-4 + VC-17 (непарна)	Білатерально
9	R-7 + V-18	Білатерально
10	P-9 + E-36	Білатерально

При *синдромі серцевої недостатності* („серцевої астми”) впливають ПАЙЛЕР-світлом (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на передсерцеву ділянку, грудну клітку паравертебрально (Th3-Th5) та кінцівки. При застосуванні впливу на точки акупунктури (апарат БІОПТРОН-компакт) доцільні збільшені експозиції або менші дистанції, що забезпечує краще їх прогрівання. Типова експозиція складає 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (див. таблицю 61).

Таблиця 61

Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом синдрому серцевої недостатності при бронхіальній астмі

<i>№ сеансу</i>	<i>Точки акупунктури</i>	<i>Сторона впливу</i>
1	P-7 + V-23	Білатерально
2	P-9 + RP-3	Білатерально
3	C-9 + V-15 + VC-15 (непарна)	Білатерально
4	F-2 + E-36	Білатерально

5	R-10 + R-4	Білатерально
6	P-7 + V-13	Білатерально
7	F-8 + MC-8	Білатерально
8	C-9 + V-15	Білатерально
9	R-2 + V-23 + VG-14 (непарна)	Білатерально
10	P-9 + V-13 + R-7	Білатерально

Оскільки бронхіальна астма проходить на тлі зниженої реактивності організму та прихованої надниркової недостатності, важливо застосування чинників, що мають протизапальну та антистресорну дію. Це досягається адаптаційною терапією малими дозами фізичних чинників, зокрема ПАЙЛЕР-світлом (див. таблицю 62).

Алергічні захворювання шкіри (*алергічний, атопічний, контактний дерматит, медикомантозна алергія, кропив'янка та професійна екзема*) мають в своїй основі перекручені імунологічні реакції або вплив екзогенних алергенів. Лікування ПАЙЛЕР-світлом переважно місцеве двічі на день тривалістю по 10-15 хв на одну зону упродовж двох тижнів (див.таблицю 62). Застосовуються переважно „холодні” тони монохроматичного поляризованого світла (БІОПТРОН-кольоротерапія). Важливо перебувати в атмосфері очищеного повітря та вживати воду високої очистки („зворотно-осмотичну”).

Алергічний риніт - інтермітуюче або постійне запалення слизової оболонки носа, його раковин та пазух, зумовлене дією алергенів. ПАЙЛЕР-світло впливає на такі назальні симптоми, як набряк, закладеність, свербіж та гіперсекреція. На тлі загального рекомендується місцеве і системне лікування ПАЙЛЕР-світлом (краще апарат БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1). Мова йде про щоденні світлові аплікації на груднину та проєкції коренів легень для стимуляції функціональної активності ендогенних імунотропних гормонів. Апарат БІОПТРОН-компакт застосовується для місцевих аплікацій світла переважно на зони перенісся та носових порожнин (див. таблицю 62).

Особливе місце займають *імунодефіцитні стани*, які є наслідком важких захворювань, впливу радіації або ретровірусної інфекції і які потребують комплексної терапії. Оскільки експериментально доведена нормалізувальна дія ПАЙЛЕР-світла на переважну більшість імунних показників [С.О. Гуляр, А.Л. Косаківський, 2006; О.В. Кравченко, 2002; Л.В. Кузнецова і співав., 2000; А.М. Пілецький, 2003; О.А. Цодікова, 2006; І.Є. Колпаков, 2002; О.І. Краснослободский, 2002], доцільність його застосування в цьому випадку є високою. Лікувальна дія поляризованого світла зумовлена поєднанням ефектів, що виникають внаслідок його місцевого впливу на капілярну кров, клітинні елементи тканин, тимус та кістковий мозок, а також дистантної активації точок акупунктури загально тонізуючої дії.

Таким чином, комплексні дослідження механізмів дії ПАЙЛЕР-світла та його клінічної ефективності довели антиалергічну спроможність поляризованих полі-

монохроматичних електромагнітних хвиль оптично-інфрачервоного діапазону. Отримання прямих експериментальних доказів впливу ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури надає можливість впливати на стан вісцеральних систем та коригувати алергічні синдроми. Це суттєво розширило межі практичного застосування цього фізичного чинника з урахуванням його неінвазивності та біологічної адекватності.

Можливість рецепторного сприйняття електромагнітних хвиль оптичного діапазону зумовлює низку біологічних ефектів і терапевтичних впливів, котрі лише останнім часом отримали патофізіологічне обґрунтування. Це дозволяє більш свідомо планувати як лікувальну стратегію, так і пошук нових методик комплексної медичної допомоги при алергічних станах.

Розробка нових методичних підходів особливо важлива для хворих з хронічними, імунодефіцитними, гемічними, онкологічними та іншими виснажувальними захворюваннями, а також для профілактики епідемічної та поточної патології, з урахуванням потенціувальної можливості ПАЙЛЕР-світла щодо інших методів фізіотерапії.

Методики загальної БІОПТРОН-ПАЙЛЕР-світлотерапії алергічних та суміжних захворювань (апарат БІОПТРОН-компакт) [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006]

№	Захворювання, стани	Зони аплікацій світла	Тривалість сеансу, хв на кожную зону	Застосування ОКСИ-СПРЕЮ	Кількість сеансів на день	Тривалість курсу лікування (мінімальна)
1	Аденоїдні вегетації	Перенісся, порожнина носа, ротоглотка	10+10 +10	Так (ротова порожнина)	2	15-20 діб
2	Алергічний дерматит	Зона ураження	14+6 (блакитний)	Так (зона ураження)	2	2 тиж
3	Алергічний риніт	Перенісся, зони кореня легень, тимуса, поперекового трикутника	10+10+10+10	Ні	2-3	2 тиж
4	Алергія шкіри обличчя	Зона ураження, підщелепні лімфовузли, груднина	6+10+10	Так	2-3	10-12 діб
5	Атопічний дерматит (діатез)	Зона ураження, паравертебральні зони шийно-грудного відділу хребта, попереку та крижів, груднина	(8)+(8-10)+(8-10)+(8-10)+10	Так (зона ураження)	1-2	10-12 діб
6	Бронхіт	Центр груднини, перенісся, праворуч і ліворуч між лопатками і хребтом	20+10+10+10	Так (ротова порожнина)	2-4	15-20 діб
7	Бронхіальна астма	Центр груднини, перенісся, праворуч і ліворуч між лопатками та хребтом,	20+10+10+10+10+10	Так (ротова порожнина)	1-2 (між приступами)	15-20 діб

		плечові суглоби (у поєднанні з бронхолітичними та імуномодулювальними препаратами).				
8	Гайморит гострий (катаральний і ексудативний)	Порожнина носа, проекція гайморових пазух, проекція підщелепних лімфовузлів	6+10 (з кожного боку) +10 (з кожного боку)	Так (проекція гайморових пазух)	2	10-12 діб
9	Гайморит хронічний (ексудативний)	Порожнина носа, проекція гайморових пазух, верхній відділ груднини	6+10+10 (з кожного боку)	Так	2	10-15 діб
10	Грип, гостре респіраторне захворювання	Перенісся, ротова порожнина, носогубний трикутник, центр груднини, праворуч і ліворуч між лопатками і хребтом, проекція 7-го шийного хребця, під нижньою щелепою праворуч і ліворуч, зовнішня поверхня променево-зап'ястного суглоба	10+10+10+20+10 +10+10+ 10+10+10	Так (ротова порожнина)	2-4	7-10 діб
11	Дерматит, включаючи фотодерматит і екзему	Зона ураження	(8-10)	Так (зона ураження)	2	2-14 діб
12	Імунодефіцитний стан	Центр груднини, крижі, стопа праворуч і ліворуч: передня, середня та задня третина	20+20+2+2+2+2 +2+2	Ні	2	2-3 міс (систематично)
13	Інсектна алергія	Зони ураження та поперекового трикутника	10+...+15	Так (зона ураження)	2	14 діб

14	Кропив'янка	Зона ураження, ліктьова ямка, підколінна ямка, ногтьові фаланги усіх пальців кисті	(4-6)+10+10+10	Так (зона ураження)	2-3	4-6 діб
15	Ларингіт алергічний	Перенісся, передня частина підшви стопи, ногтьова фаланга 4-го пальця кисті, ліктьова ямка, паравертебрально на рівні 3-го грудного хребця	10+10+10+10+10+10	Ні	2-3	10-14 діб
16	Ларингіт гострий	Проекція гортані, підшви ніг	10+10 (по 5 з кожної сторони)	Так (ротова порожнина)	1-2	7-10 діб
17	Медикаментозна алергія	Зони ураження та поперекового трикутника	10+...+10	Так (зона ураження)	2	3 тиж
18	Пневмонія	Центр груднини, перенісся, праворуч і ліворуч між лопатками та хребтом (паравертебрально), задньо-бокові зони грудної клітини, основа 2-ї п'ясткової кістки руки праворуч та ліворуч	(8-10)+(6-8)+(8-10)+(8-10)+(8-10)+10	Ні	2	15-20 діб
19	Подразнення шкіри внаслідок макіяжу (губи, повіки, брови)	Зона подразнення	(6-8)	Так	2	2-3 доби
20	Риніт гострий (вірусний чи алергічний)	Перенісся, порожнина носа, проекція верхньощелепних пазух	10+6+10+10	Ні	2	7-10 діб

21	Риніт хронічний (атрофічний)	Порожнина носа, проекція верхньощелепних пазух, порожнина рота (носоглотка), верхній відділ груднини	10+10+10+6+10	Так (ротова порожнина)	2	14-20 діб
22	Сезонний катаральний риніт	Перенісся, носоглотка, гайморові порожнини, центр груднини	10+10+10+20	Ні	2	7-10 діб
23	Синдром хронічної втоми	Груднина, передня, середня та задня зони стопи (праворуч і ліворуч)	10+2+2+2	Ні	2	30 діб
24	Тонзиліт гострий (ангіна)	Ротоглотка (тубус-приставка), проекція защеlepних лімфовузлів, праворуч і зліва	6+6+10+10	Так (ротова порожнина)	2	7-10 діб
25	Тонзиліт хронічний	Ротоглотка (тубус-приставка), проекція защеlepних лімфовузлів, верхній відділ груднини	6+6+10+10+10	Так (ротова порожнина)	1-2	10-12 діб
26	Укуси комах	Зона ураження	10	Так	2-4	3-5 діб
27	Дихальна система: алергічні та запальні захворювання дихальних шляхів в тому числі ЛОР-органів (додаткові зони)	Потилиця, скроні, груднина та парастернально-підключичні зони праворуч і ліворуч, передня поверхня живота, між лопатками, паравертебрально нижче лопаток та попереку, передня поверхня плеча та передпліччя, ліктювий суглоб ззаду та зовні, основа 1-ї і 2-ї п'ясткової кістки руки	10 хв на зону (по 6 розміщених на різних рівнях зон на сеанс). Залежно від діагнозу застосовуються варіанти основної схеми або схема повністю	Ні	1-2	14 діб

		праворуч та ліворуч, долонна поверхня зап'ястя, тильна поверхня долоні, під коліном, 4 см зовні від бугристості великогомілкової кістки, зовнішня верхня третина гомілки, внутрішня та зовнішня нижня третина гомілки, внутрішня частина стопи				
28	Захворювання шкіри (додаткові зони)	Потилиця знизу, скроні, верхня частина груднини, реберні дуги, пупок та нижче пупка, надлопаткові зони праворуч і ліворуч, між лопатками, передня поверхня живота, паравертебрально попереку, ліктьовий суглоб спереду і ззаду, долонна поверхня зап'ястя, тильна поверхня долоні, основа 2-ї п'ясткової кістки руки праворуч та ліворуч, колінний суглоб спереду, ззаду, зовні та зсередини, задня середня третина гомілки, внутрішня нижня третина гомілки, внутрішня частина стопи	10 хв на зону (по 6 розміщених на різних рівнях зон на сеанс). Залежно від діагнозу застосовуються варіанти основної схеми або схема повністю	Ні	1-2	14 діб

Примітки:

1. Для захворювань з торпідним перебігом, з елементами виснаження, імунодефіцитних станів тощо додатково рекомендуються двохвилинні світлові аплікації на передню, середню і задню частину правої та лівої стоп; центр долонної поверхні та вушну раковину.

2. Для апаратів з широким променем (БІОПТРОН-ПРО, БІОПТРОН-2) режими світлотерапії встановлюються з урахуванням збільшення площі ділянки аплікації та питомої експозиції.

3. Цифрами в дужках позначені варіанти експозиції в хв залежно від віку чи особливостей процесу

4. Послідовність цифр експозиції відповідає послідовності лікувальних зон

5. Для одночасного впливу на біологічно активні зони доцільно використання одночасно декількох апаратів БІОПТРОН-компакт

6. Для зменшення алергенного навантаження доцільно застосовувати апарати для очищення повітря, приміщення, одягу та води (Therapy Air, tuttoJebbo, Aquina).

ЛІТЕРАТУРА.

1. Абдусаламов А.Б., Шафер А.М. Эффективность мембраностабилизирующей терапии при бронхиальной астме // Тер. архив . – 1994. - №3. – с. 32-34.
2. Абросимов В.Н., Порядин Г.В. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме // Тер. архив. – 1994. - №11. – Т.66. – с. 60-64.
3. Абросимов В.Н. Гипервентиляционный синдром в клинике внутренних болезней // Дисс. докт. мед. наук. – Рязань. – 1991. – 280 С.
4. Айсанов З.Р. Механизмы ограничения физической работоспособности у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Автореф. дисс. д-ра мед. наук . – М., 1994. – 235 С.
5. Алексеев В., Яковлев В. Бронхиальная астма // Врач. – 1995 .- №5. – с. 17-19.
6. Альберте Б., Брей Д., Льюис Д. Молекулярная биология клетки // Москва.- Мир.- 1998.- 1 том.-230 С.
7. Альберте Б., Брей Д., Льюис Д. Молекулярная биология клетки // Москва.- Мир.- 1998.- 2 том.-261 С.
8. Альберте Б., Брей Д., Льюис Д. Молекулярная биология клетки // Москва.- Мир.- 1998.- 3 том.-258 С.
9. Аутоімунні реакції і принципи імунокоригуючої терапії у дітей з бронхіальною астмою // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1994 . -№4 . – с. 28-30.
10. Базарова Э.Э. Исходы бронхиальной астмы при применении специфической иммунотерапии // 4- й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва . – 1994 . –с.303.
11. Балаболкин И.И. Современные проблемы детской аллергологии. // М.- Педиатрия. -1997.- №2.-с.5-7.
12. Барабонова Е.М. Иммуногенетические показатели и их связь с иммунологическими нарушениями у больных бронхиальной астмой // 4- й Национальный конгресс по болезням органов дыхания . – Москва . – 1994 . –с.286.
13. Белки иммунной системы (под ред. В.Т.Иванова). // М.: Институт биоорганической химии РАН.- 1997.
14. Белозеров Б.С., Мошкевич В.С., Шортанбаев А.А. Клиническая иммунология и аллергология // Учеб. пособие.—Алма-Ата: Кайнар, -1992.
15. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. // М.- Универсум Паблишинг.- 1996.-176 С.
16. Белозеров Е.С., Мошкевич В.С., Шортанбаев А.А. Клиническая иммунология и аллергология. // Алма-Ата.-Кайнар.- 1992. — 408 С.
17. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак // Киев .-ДИА .-2000 .-224 С.
18. Билинский Б.Т., Володько Н.А., Шпарык Я.В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. // К. - Наукова думка.-1991.—246 С.
19. Біякова О.В. Квантово-медикаментозна корекція вазорегуляторних, гемодинамічних та імунних порушень у хворих на хронічний гломерулонефрит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- К., 2006.-22 с.

20. Богова А.М. Аллергические заболевания. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. // Под ред. А.М. Вихерта., А.В. Чаклина . – М., Медицина. - 1990. - с. 92-105.
21. Борис В.М., Костык О.П. Роль иммунологических показателей для верификации генеза бронхообструктивного синдрома у детей. // 4- й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.- Материалы. – Москва . – 1994 . –с. 308.
22. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. // Пульмонология.- 1996.
23. Буровцева Н.А., Тотолян А.А. Состояние общего и местного иммунитета у больных бронхиальной астмой и предастмой и результаты иммунокоррекции. // 4- й Национальный конгресс по болезням органов дыхания . -С.-Петербург. Материалы. – Москва . – 1994 . – с. 310.
24. Булкина Л.С., Белевский А.С., Кряжевская Н.П., Чучалин А.Г. Влияние обучения больных бронхиальной астмой на течение заболевания // Тер. архив . -1996 . –Т.68 . –№12 . –с.30-35.
25. Василевский И.В. Генетические аспекты бронхиальной астмы. // Здравоохранение Беларуси . -1996. - №1. – с. 10-13.
26. Венгеров Б.Б. Сравнительная характеристика механизма действия бета-2-агонистов // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.51-52.
27. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // Тер. архив . - 1990 . - №11 . – с. 59-62.
28. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С. Изучение специфического иммуноглобулина Е – ответа на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены у больных бронхиальной астмой // Иммунология . - 1996 . – №4 . - с.39-41.
29. Волосовец А.П., Макуха Н.Т., Уманец Т.Р., Ковбаско Е.М., Щётка Т.П., Курашова О.Н., Хоменко В.Е., Волюнец Л.Н. Использование серевента (салметерола ксинафоата) в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.53-54.
30. Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М. Микробиология. // М. - Медицина. -1998.
31. Гаврисюк В.К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№ 2.-с.31-32.
32. Галактионов В.Г. Иммунология. // М. - Изд-во Моск. ун-та.- 1998 -480 С.
33. Галактионов В.Г. Иммунология. // М. - Изд-во МГУ им. М.В.-Ломоносова.- 1998.
34. Галактионов В.Г. Очерки эволюционной иммунологии. // М. - Наука.- 1995.
35. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Кизеля А.П. Бронхофиброскопическая оценка воспалительных изменений и гиперреактивность бронхов у больных бронхиальной астмой // Тер. архив . -1994 . –Т.66 . -№ 3 . –с15-19.
36. Гогунская И.В., Стародуб Т.П. Оценка эффективности будесонида у больных бронхиальной астмой // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№ 2.-с.55.
37. Горбенко П.П., Адамова И.В., Синицкая Т.М. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипо- и гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии // Тер. архив . -1996 . –Т.68 . -№ 8 . –с.24-28.

38. Гущин И.С., Фассахов Р.С. Поздняя реакция бронхов в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология . -1992 . -№ 3 . –с. 72-77.
39. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. // М.- Фармакус Принт.- 1998. — 252 С.
40. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. // М.- Фармарус Принт.- 1998.
41. Гуляр С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов // БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы: Материалы юбил. конф. – К.: Цептер. – 1999. – С. 6-21.
42. Гуляр С.А. БИОПТРОН-цветотерапия. Руководство.- Киев: Цептер, 1999.- 104 с.
43. Гуляр С.А., Лиманский Ю.Л., Тамарова З.А. Анальгетические эффекты Биоптрон-пайле-света // Ж. практ. лікаря. – 1999. - № 4. – с.21-23.
44. Гуляр С. О., Косаковський А.Л. Застосування БІОПТРОН-ПАЙЛЕР-світла в медицині.- Київ: ІФБ НАН України, КМАПО МОЗ України, 2006.- 152 с.
45. Гуляр С. О., Лиманський Ю. П. Функціональна система регуляції електромагнітного балансу організму: механізми первинної рецепції електромагнітних хвиль оптичного діапазону // Фізіол. журн. - 2003. – 49, № 2. – С. 35-44.
46. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Боль и цвет. Киев-Донецк: Биосвет, 2004.- 122 с.
47. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. // М.-Фармарус принт. –1998.-252с.
48. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дзяк Г.М. Иммуностропные препараты.- К.-Здоров"я.—1994.-288 С.
49. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология // Одесса .-Астро Принт .-1999 .-603 С.
50. Елисеев О.М. Современное лечение астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // Международный консенсус по диагностике и лечению . - Тер. архив . -1995 . – 67 . -№ 8 . –с.81-83.
51. Емельянов А.В. , Трофимов В.И. Влияние глюкокортикоидной терапии на показатели минерального обмена у больных бронхиальной астмой // Клин. медицина . -1995 . -№2 . –с.23-25.
52. Захарова В.В., Колл Р., Сохадзе Э.М.,Штарк М.Б. Биоуправление и перспективы развития (Аналитико-библиографический обзор). Биоуправление-2, теория и практика // Новосибирск.- 1993.- с. 13-20.
53. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. // Киев.-Здоровье. -1994.
54. Земсков В.М., Караулов А.В., Земсков А.М., Назаретян. Иммуномодуляторы в терапии легочной патологии. // М.- 1995.
55. Колпаков И.Е. Состояние функциональной системы дыхания у детей с радиационным воздействием вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- К., 2002.- 30 с.

56. Кравченко О.В. Вплив поляризованого світла на імунний і цитокіновий статус хворих на бронхіальну астму на фоні імунотерапії бронхомуналом // Фізіол. ж.-2002.- 48, № 3.- С. 87-94.
57. Краснослободський О.І. Хірургічні гнійно-септичні ускладнення у хворих на наркоманію: Автореф... канд. медичних наук.- Тернопіль, 2002.-17 с.
58. Кузнецова Л.В., Чугунова Л.В., Брюзгіна Т.С., Володіна А.Г., Осіпова Л.С., Грішило П.В., Кірілюк О.О., Урядова А.В. Жирнокислотний спектр ліпідів поту у хворих на бронхіальну астму під впливом комплексного лікування карболозою та поляризованого поліхроматичного світла // Матер. юбил. Науч-практ. конф., посв. 5-летию деят. Цептер-Интернациональ в Украине. - Киев: Цептер. – 1999. - С. 73-77.
59. Курик М. Людина й ультрафіолет.- К.: Рада, 2003.- 127 с.
60. Лиманський Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.О., Бідков Е.Г. Дослідження анальгетичної дії поляризованого світла на точки акупунктури // Фізіол. журн.-2000. – 46, № 6.- С. 105-111.
61. Лиманський Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.О. Пригнічення вісцерального болю дією низькоінтенсивного поляризованого світла на протибольові точки акупунктури // Фізіол. журн.- 2003. – 49, № 5.- С. 43-51.
62. Магомедов А.З. Анализ ятрогенных причин развития астматического статуса // 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания .-Материалы .- М .- 1995 .- № 74.
63. Малкин В.Б., Гора Е.П. Гипервентиляция // М.- Наука.-1990.-с.104-111.
64. Маянский Д.Н. Патогенез бронхиальной астмы // Тер. архив . -1995 . –Т.67 . - №12 . –с.77-80.
65. Мешкова Р.Я., Ковальчук Л.В., Коновалова М.И. Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии.// Смоленск.- Полиграмма.-1995.-176 С.
66. Мешкова Р.Я., Ковальчук Л.В., Коновалова М.И. Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии. // Смоленск.- Полиграмма.-1995.-176 С.
67. Мешкова Р. Я., Ковальчук Л. В., Коновалова М. И. Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии. // Смоленск- Полиграмма, 1995. — 174 С.
68. Милькеманович В.К. Основные направления в лечении бронхиальной астмы. Здравоохранения // МЗ Республики Беларусь . -1996 . -№9 . –с.23-24.
69. Мостовой Ю.М. Вивчення ефективності кромоліну (кромглюкату натрія) у комплексному лікуванні бронхіальної астми // Ліки . -1996 . -№3 . –с. 103-107.
70. Мостовой Ю.М., Константинович Т.В., Бржезицька Т.В., Блажевська Л.В., Шульга А.О. Досвід застосування фліксотіду у хворих із загостреннями бронхіальної астми // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.63.
71. Нетяженко В.З. Лікуванні бронхіальної астми в практиці лікаря-інтерніста // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.27-31.

72. Новиков Д.К., Колосова Г.С., Доценко Э.А. Оценка эффективности различных методов специфической иммунотерапии больных atopической бронхиальной астмой // Иммунология . -1991 . -№3 . –с. 66-69.
73. Новиков Д.К. Специфическая иммунотерапия и противорецидивная иммунопрофилактика аллергических заболеваний // Клиническая аллергология . //Минск . - 1991 . – с. 7-8.
74. Омедов М.М., Куршеков О.С. Динамика основных показателей иммунологической реактивности под влиянием плазмофореза у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Актуальные вопросы внутренней медицины, медицинской этики и образования.- Материалы.- К . -1994 . –с.22.
75. Орлова Л.К., Абовская З.Э. Повторные астматические статусы у больных бронхиальной астмой // 1-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания . - Материалы.- Киев. -1990 .-№570.
76. Отчет о Международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Бетеста. Мериленд .-20892 .-Публикация .-№92 .-3091 .-1992 .-120 С.
77. Перцева Т.О., Ботвінікова Л.А. Досвід організації роботи з хворими на бронхіальну астму в Україні // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.- с.50-51.
78. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология. // Перевод с англ.- М.- ГЭОТАР МЕДИЦИНА.- 1998.- 95 С.
79. Пілецький А.М. Імунотропна терапія хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- К., 2003.-17 с.
80. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. // М.- ГЭОТАР Медицина.- 1998. — 96 С.
81. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса // Москва .-РАМН .- 1994 .-247 С.
82. Поляк А. И., Тимошеевская И. А. Разберемся с аллергией. // Ростов-на-Дону:АО "Книга".- 1996. — 364 С.
83. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Молекулярные механизмы IgE опосредованной аллергии. // М.- РГМУ.- 1996.- 123 с.
84. Потапнев М.П., Печковский Д.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме. // М.- Пульмонология.- 1997.-с. 74-81.
85. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. // М.- Триада-Х.- 1999.- 470 С.
86. Ройт А. Основы иммунологии // М.- Мир .-1991 .-с. 154-155.
87. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология // Москва .-Мир .-2000 .-582 С.
88. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека.// М.- Медицина .-1996.
89. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление // Москва .-Медицина .-1995 .-640 С.
90. Сидоренко Е.П. Клиническая аллергология // Киев.- Здоров'я .-1991 .-264 С.
91. Симбирцев А.С.Биология интерлейкина –1 человека в норме и патологии. // Автореф. Дисс.доктора мед.наук.- 1993.-255 с.
92. Соколов Е.И. Клиническая иммунология // Москва .-Медицина .-1998 .-270 С.

93. Сокрут В.Н., Казаков В.Н. Поважная Е.С., Швиренко И.Р. и др. ПАЙЛЕР-терапия // Медицинская реабилитация в терапии: Руководство для студентов и врачей (под ред. Сокрута В.Н., Казакова В.Н.).- Донецк: ОАО УкрНТЭК.- 2001.- С.122-124.
94. Солопов В. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы. // Врач. — 1993. — 9.—с. 13-16.
95. Стригин В.М., Колесников А.П. Клеточный иммунитет и уровень циклонуклеотидов в иммунорегуляторных клетках больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Тер. архив .-1994.-Т.66.- №1.- с. 72-75.
96. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е. Структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование. // М.- Аллергология.- 1998.- № 2.- 4-7.
97. Фассахов Р.С. Современный подход к диагностике и лечению бронхиальной астмы // Казань.- Мед. журнал .-1995.-Т.76.-№2.-с. 108-111.
98. Федосеев Г.Б., Плужников М.С., Успенская Е.П., Дегтярева З.Я. Новые аспекты бронхиальной астмы // М.- Базель.-1991.- с.13-24.
99. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и противовоспалительная терапия. // М.- Нормед-Издат.- 1998.- 688 С.
100. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. // М. -Медицинское информационное агенство.-1995.-336 с.
101. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов // СПб.- Инф. агентст.-1995. - 334 С.
102. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях // М.- Промедэк.-1993.- 320 С.
103. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма. // Лікування та дагностика. — 1997. — 5. — с. 12-19
104. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Терапия обострения бронхиальной астмы // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.46-50.
105. Фещенко Ю.И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.22-24.
106. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.13-15.
107. Ханферян Р.А. Механизмы регуляции синтеза IgE. // Вестник АМН СССР.- 1991.- №12.с.-29-32.
108. Цой А.Н., Шор О.А. Новое в лечении бронхиальной астмы; ингибиторы лейкотринов. // Тер. арх. — 1996. — 3. — с. 83-88.
109. Чернушенко Е.Ф. Иммунодефицитные состояния при заболеваниях легких: этиопатогенные механизмы возникновения и возможные пути их коррекции // Врач.дело .-1992 .-№3 .-с. 6-9.
110. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы // Український пульмонологічний журнал.-2000.-№2.-с.19-21.
111. Чичкан Д.Н., Улащик В.С., Вологовская А.В. Ультрафиолетовое излучение и искусственный загар.- Минск: Бизнесофсет, 2005.- 25 с.
112. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. архив .- 1994 .- №3 .-с.3-8.

113. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы /Вопросы клиники, патогенеза и лечения/. // Тер. архив .-1984 .- №3 .-с. 142-150.
114. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой. // Пульмонология .- 1992 .- № 2 .- с. 13-17.
115. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // М.Агар .- 1997 .- 432
116. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г., Кусакина И.А. Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей. // Тер. арх.—1994.—4.—с. 88-91.
117. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия. // Тер. арх.— 1995 - № 3.- с. 3-8.
118. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Москва .-Агар .-1 том .-39 С.
119. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Москва .-Агар .-2 том .-394 С.
120. Цодікова О.А. Оптимізація системи діагностики, прогнозування та корекції порушень адаптаційних можливостей у дітей з урахуванням стану резистентності організму: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- К., 2006.-39 с.
121. Ярилин А.А. Молекулярные основы межклеточной кооперации при иммунном ответе. // М.- Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.- 1998.- 59-80.
122. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. // Киев.- Наукова думка.- 1991.
123. Ярилин А.А. Основы иммунологии // Москва .-Медицина .- 1999 .-607 С.
124. Aalberts R, Kautmann H.F., Groen H. The effect of nedocromil sodium. // J.Allergy Clin. Immunol.—1995.—V.87.—p. 993-1001.
125. Adcock I.M., Gilbey T., Selder C.M., Chung K.F., Barnes P.J. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung.
126. Aggarwal B.B., Eessalu T.E., Hass P.E. Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by γ -interferon. // Nature.- 1985.-Vol. 318.-p. 665-667.
127. Anderpon D.C. The role of phagocytic cells in host defence and inflammatory disease // Nutrition.-1990.-Uol.6.M I.-p.5-15.
128. Aubier M., Cockcroft D.M. Hyperreactivites bronchiques autres que celles rencontrées dans l'asthme // Revue des Maladies Respiratoires.- 11(2) .-1994.-p.87-179.
129. Austin D.F. Acute inflammatory diseases of the middle ear. Ballonger JJ, editor. Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck // 14th ed. Lea & Febiger .-1991p. 8-1104.
130. Bach J.F., Dormont J., Durdenne M., Balner H. In vitro rosette inhibition by antihuman antilymphocyte serum. Correlation with skin graft prolongation in Subhuman Pflmstcs // Transplantation.-1969.-Uol.8-p.265-281.
131. Bach J.F., Hirschorn K. Lymphocyte interaction a potential histocompatibility test in vitro // Exp.Cell .Res.-1963.-Uol. 32.- N3.-p. 592- 596.
132. Barnes P.J. Cytokines as mediators of chronic asthma. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. —V. 150. — p. S42 — S49.

133. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // Report of workshop held in Eze, France, October 1992.- Am. Rev. Respir. Dis.- 1993.- 148 (4 Pt 2) .- p. S1-S26.
134. Barnett P.J., Oberklaid F. Acute asthma in children evaluation of management in a hospital emergency department // Med. J.Aust.- 1991.-154(11) .-p. 729-733.
135. Beasley R., Burgess C., Crane J., et al. Pathology of asthma and its clinical implications. // J. Allergy.-1993.-92.-p. 148-154.
136. Bocher B.S., Chaflesworth E.N., Lichtenstein L.M., Ders C.P., Gillis S.,Dinarello C.A., Schleimer R.P. Interleukin-1 is released at siter of human cutaneous allergic reaction. // J.Allergy Clin. Immunol.- 1990.-Vol. 86.-p. 830- 836.
137. Bouagfuet J., Hejjaoue A., Michel F.B. Specific immunetherapy in asthma // J.Allergy clin.Immunol.-1990.- N 84.-p.292-306.
138. Bousguet J. Yssel H. Uignola A.M., Chanez P. New developments in the immunology of asthma, with a focus on mechanism and treatment. [Review] [119 rets]. // Current Opinion In Pulmonary Medicine.-1997.- 3(1) .-p. 42-50.
139. Bousguet J., Michel F.B. Specific immunotherapy in asthma is it effective? [Review] // Journal of allergy & Clinical Immunology.-1994.- 94(1) .-p.1-11.
140. Bousquet J., Heijaoni A., Michel F.B. Specific immunotherapy in asthma // Alergy Clin.Immunol.— 1990.—V.86.- p. 292 — 305.
141. Bradley J., McCluskey J. Clinical Immunology.// Oxford University Press.- 1997.— 572 P.
142. Btackie S.P., Hilliam C., Villager R., Pare P.D. The time course of bronchoconstriction in asthmatics during and after isocapnic hyperventilation. // Am. Rev. Respir, Dis. .- 1990.- 142 (5) .-p. 1133-1136.
143. Busse W ., Sedgwick J.B, Jarjour N.N., Calhoun W.J. Eosinophils and basophils in allergic airway inflammation. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1994.—V. 94. —p. 1250-1254.
144. Call R.S., Ward G, Jacson S, Platss-Mills A.E. Investigating severe and fatal asthma. 1994.—V.94.—p. 1065-1072.
145. Candler R.V., Rouse B.T., Moore R.N. Regulation of interleukin-1 production by a-and y-interferons: Tvidence for both direct and indirect enhancement. //J. Interferon Res.- 1985.- № 5.-p. 179-189.
146. Chir F., Aytd K. IgE tjtales et specifiyues methodes de dosage. //Tech. Et Biol.- 1989.-Vol. 89.-p.124-126.
147. Coffman R.L., Ohara J., Bond M. W. B-cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide- activated B-cell. // J. Immunol.- 1986.-Vol.136.-p. 4538-4541.
148. Coffman R.L.,Carty J.A. T-cell activity that enhances policlonal IgE protion and its inhibition by interferon-y // J. Immunol.- 1986.-Vol. 136.-p. 4538-4541.
149. Collart M.A., Belin D., Vassalli J.D., De Kossodo S., Vassalli P. Y-interferon enhances macrophage transcription of the rtumor necrosis factor/cachectin, interleukin 1 and urokinase genes,which are controlled by short-lived repressers. // J.Exp. Mtd.-1986.- Vol.67.-p. 2113-2118.
150. Craig T.G. Drugs to be used with caution in patients with asthma. // Amer.Fam.Phys. — 1996.—V. 54. — p. 947-953.

151. Cypcar D., Busse W.N. Steroid resistant asthma. // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1993.—V.92.—p.362-372.
152. Denburg K.A. et al. Basophil and eosinophil differentiation in allergic reaction. // *J.Allergy Clin.Immunol.* — 1994.—V. 94. — p. 1135-1141.
153. Dickler H.B, Albright J.F. Immunosuppression in the treatment of diseases. // *J.Allergy Clin.Immunol.* — 1994. — V. 93. — p. 669-676.
154. Dodge R.Ciine, MG.Lebovich M.D., Burrows B. Finding before the diagnosis of asthma in young adults. // *J.Allergy Clin. Immunol.* — 1994. —V. 94. — p .831-835.
155. Dvorak A.M. Similarities in the ultrastructural morphology and development and secretory mechanisms of human basophils and eosinophils. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — V. 94.—p. 1103—1134.
156. Fabbri L.M., Maestrelli P., Saetta M., Mapp C.E. Airway inflammation during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. // *Amer. Rev. Respir. Dis.*— 1991. —V. 143.— p. 537 — 538.
157. Fenyö M., Kertész I., Rozsa K., Szego P. EVOLITE Patent DE 3220218 C3.- Bundesrepublik Deutschland.- 1981.- 21 p.
158. Finnerty J.P., Harvey A., Holgate S. T. The relative contributions of histamine and prostanooids to bronchoconstriction provoked by isocapnic hyperventilation in asthma // *Eur. Respir .- 1992 .- 5 (3) .-p.323-330.*
159. Green S.S., Lamb G.C, Schmitt S., Kaufman L Oral versus repository corticosteroid therapy after hospitalization for treatment of asthma // *J. Allergy .-1995.- 95 (I PtI) .-p. 15-22.*
160. Growth Factors, Differentiation FACTORS, AND Cytokines (ed. A. Habenicht) // *Dtulin-nev-yorc.- 1990.-p.234-567.*
161. Gugger M., Kyd K., Zeiler C., Bachofen H. Bronchial reactivity to isocapnic hyperventilation| results in a unselected population of outpatients with known or suspected asthma // *Respiration .-1994 .- 61(2) .-p. 74-79.*
162. Hadden J.W. T-cell adjuvancy response// *Int. Immunofarmacol.- 1964.- Vol.16.- p. 703-710.*
163. Helms J.M. Acupuncture Energetics: A Clinical Approach for Physicians. Berkeley, Calif: Medical Acupuncture Publishers, 1995.
164. Ho M-W., Knight D.P. The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibers of the connective tissues // *Amer. J. Chin. Med. – 1998. – 26, № 3-4.– P. 251-263.*
165. Hushes D., Hutchins P., Hindocka P. et al. Supressor cells in asthmatic children // *Clin. Allergy.- 1992.- vol.12.-p.323.*
166. HuIs G. Hirche N., Klinische Effizienz eines neuen multihakteriellen Immuntherapeutikums (Ribomunyl) bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden respiratoischen Infekten. // *Jatros Padiatr .-1991.- 9.-p.3-14.*
167. Ichyizaka K. Regulation the IgE- fntibody respons. // *Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.- 1988.- Vol.88 (1,2).-p. 8-13.*
168. Ionescu-Tirgoviste C., Pruna S. The acupoint potential, electroreception and bio-electrical homeostasis of the human body // *Amer. J. Acupunct. – 1990.-18, № 1.- P. 15-24.*
169. Jaber L., Wenz W. Hyposensltiration. State and Developments // *AllergoI. Immunopathol.-1930.SuppI. U111.-p.123-129.*

170. Kay A.B. The cause of chronic allergy and asthma // *Med. Tech.*- 1991.-№ 9.-p. 13-14.
171. Kay A.B. Asthma and inflammation. // *Allergy.Clin.Immunol.* — 1991. — V. 87. — p. 893-907.
172. Kemeny D.M., Holmes B.I., Macary P.P. CD 8 T-cell regulation of the allergic immune response XU1 European congress of allergology and Clinical Immunology. // Madrid /Spain/ .-1995.-p.11-19.
173. Kljajic-Turkalj M., Cvorisec B., Tudoric N., Stipic-Markovic A., Rabatic S., Trescec F., Gagro A., Dekaris D. Decrease in CD23+8 lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. // *International archives of allergy & Immunology.* -1998.-111(2) .-p.188-194.
174. Kou K., Kawano Y., Yoshizawa I., Noma T. [Analysis and regulation of interferon-gamma production by peripheral blood lymphocytes from patients with bronchial asthma]. *Arerugi-Japanese Journal of Allergology.*-1994.- 43(3) .-p.482-91.
175. Kovalenko N.N., Kogosova L.S., Tsygankova L.M., Chernushenko E.F., Gumeniuk N.I. [The clinico-immunological efficacy of paspat and prodigiozan in the combined treatment of infectious-allergic bronchial asthma].*[Russian]. // Likarska Sprava.* -1993.-№7.-p. 73-76.
176. Kurt-Jones E.A., Beiler D.I., Mizel S.B., Unanue E.R. Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*-1985.- Vol.82.-p. 1204-1208.
177. Langevin H.M., Yandow J.A. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes // *Anat Rec.*- 2002.- 269.- P. 257-265.
178. Le J., Wienstein D., Gubler U., Vilcek J. Induction of membrane-associated interleukin 1 by tumor necrosis factor in human fibroblasts. // *J.Immunol.*- 1987.-Vol.138.-p.2137-2142.
179. Maeyer E., Maeyer- Guignard J. Interferons and Other Regulatory Citokines. // *New-Yorc.*-1988.- 450 p.
180. Manchini D., Carbonare A., Henemans S. Immunochemical quantation of antigens by single radial diffusion // *Immunochemistry.*-1965.-UoI.2.-p.235.
181. Martin R.J. Nocturnal asthma. // *An.Allergy.*—1994.—V.72.—p.5-10.
182. Mazer B.D., Gelfand E.W. An open label study of high doses intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. // *J.Allergy Clin. Immunol.*— 1991 —V. 85.—p. 976—983.
183. Marom Z.M., Satindra K.G. Respiratory mucus hypersecretion: A case discussion—possible mechanism and treatment. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — V. 87. — p. 1050 — 1055.
184. Mazer B.D., Gelfand E.W. An open label study of high doses intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. // *J.Allergy Clin. Immunol.*— 1991 —V. 85.—p. 976—983.
185. Nordman S.A., Nyberg P.W. Whole blood chemiluminescence as a systemic inflammatory parameter in asthma. // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1994.—V.94. —p. 853-860.
186. Nowac D., Kuvsek Q, Jorres R., Magnussen H. Comparison of refractoriness after exercise-and hyperventilation - induced asthma // *Lung.* 1991 .- 169 (2) .-p. 57-67.

187. Olsen O.T., Larsen K.R., Jacobsan L., Svendsen U.G. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults // *Allergy*.-1997.- 52(8).
188. Pankratov S. Meridians conduct light // *Raum und Zeit*.- 1991.- 35, № 88.- P. 16-18.
189. Park M.S., Uh S.T., Park C.S. Increased neutrophil chemotactic activity is noted in almi numinduced occupational asthma. // *Korean Journal of Internal Medicine*.-1996.- 11(1) .-p. 69-73.
190. Reinhardt M.C. L"immunotherapie spécifique: indications et contre-indications. // *Revue Medicale de la Suisse Romande*. -1994.-114(3)/ .-p. 233-243.
191. Roberts R.L., Ank B.J., Stiehm E.R. Human eosinophils are more toxic than neutrophils in antibody depending killing. // *J.Allergy Clin.Immunol*. —1991. — V. 87. — p. 1105-1115.
192. Ruggiero V. Tavernier J., Piers W., Baglioni C. Induction of the synthesis of tumor necrosis factor receptors by interferony // *J. Immunol*.- 1986.- Vol.136.-p. 2445-2450.
193. Saddah A. Consensus et immunotherapie. // *Allergie et immsunologie*.-1994.- 26(6) .-203 P.
194. Saint-Remy J.M. Novel approaches in immunotherapy. [Review]. // *Clinical Reviews in Allergy*. -1994.-12(1) .-p.23-42.
195. Samoilova K.A., Obolenskaya K.D., Vologdina A.V., Snopov S.A., Shevchenko E.V. Single skin exposure to visible polarized light induces rapid modification of entire circulating blood. 1. Improvement of rheologic and immune parameters // *Proc. of Low-Power Light on Biological Systems IV*. Stockholm, Sweden, Sept., 1998. – P. 90-103.
196. Samoilova K.A., Obolenskaya K.D., Vologdina A.V., Mineeva V., Romanenko N.Yu., Balljuzek M.F. Improvement of rheologic parameters ligand- and oxygen-binding capacity of erythrocytes of circulating blood after exposure of
197. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson P. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytiai virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. // *Acta Paediatrica*.-1994.- 83(11) .-p.1151-1155.
198. Sin B., Misirligil Z., Aybay C., Gurbuz L., Imir T. Effect of allergen specific immunotherapy (IT) on natural killer cell activity (NK), IgE, IFM-gamma levels and clinical response in patients with allergic rhinitis and asthma. // *Journal of Investigationai Allergology & Clinical Immunology*.-1996.- 6(6) .-p. 341-347.
199. Smith K.A., Lachman L.B., Oppenheim J.J., Favata M.F. The functional relationship of the interleukins. // *J. Exp. Med*.- 1980.-Vol. 151.-p. 1551-1556.
200. Tanaka A., Nagao S., Imai K., Mori R. Macrophage activation by macrophage apreading and attach-ment // *Microdiol.Immun*.-1990.-Uol.24-p.547-556.
201. Trigg C.J., Davies R.A. Infection, asthma and bronchial hyperresponsiveness [editorial]. // *Respiratory Medicine*. -1993.-87(3) .-p.165-167.
202. Unanue E.R., Allen P.M. The basis for the immunoregulatory role macrophages and other accessory cells // *Science*.-1990.-Uol.236.4801.-p.551-557.
203. Uirchow J.C. Jr. [Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed?] *Wiener Medizinische Wochenschrift*.-1996.-146(15)% .-p.415-418.
204. Unanue R.R., Alien P.M. Biochemistry and biology of antigen presentasion by macrophades // *Cell.Immunol*.- 1986.-Vol. 99.-p. 3-6.

205. Weaver C.T., Unanue E.R. T-cell induction of membrane IL-1 on macrophages. // J.Immunol.- 1986.- Vol.137.-p. 3868-3873.
206. White M.V. The role of histamine in allergic diseases. // J.Allergy Clin. Immunol.—1990.-V. 86. — p. 599 — 606.
207. Yalkut S.I., Gulling E.V., Gots T.Y. et al. Low molecular weight thymic factor inhibits histamine release from basophils. // Mediators of Inflammat. — 1993. —6.—p. 443—446.
208. Yalkut S.I., Mozzhuhina T.G., Premislov V.H., Litoshenko A.Y. Proteins with histamine pectic activity in serum of health subjects and patients with bronchial asthma. // Europ. Acad. of Allergol. and Clin. Immunol.—Annual Meet. Rotterdam. 12-15 Sept. 1993.—N. 3080.
209. Zeballos R.J., Ponte H.R., Chat H., Souhrade F. Analysis of hyperventilation response in asthmatics. // Ann. Allergy .- 1994 .- 52 (I) .-p. 159-165.