

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ**

АНТИГОМОТОКСИЧНА ТЕРАПІЯ В ДИТЯЧІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ

(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

КИЇВ– 2008

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи**

«УЗГОДЖЕНО»

Директор Управління

материнства і дитинства

МОЗ України

Р. О. Моїсєнко



2008 г.

АНТИГОМОТОКСИЧНА ТЕРАПІЯ В ДИТЯЧІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ

(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

КИЇВ-2008

Установа - розробник:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Укладачі:

Контактні телефони:

д. мед. н., професор	Бережний В.В.	(044) 412-16-07
д. мед. н., доцент	Марушко Т.В.	(044) 412-40-58
к. мед. н., доцент	Орлюк І.Б.	(044) 412-40-58
к. мед. н., доцент	Уніч Н.К.	(044) 412-40-58
к. мед. н., доцент	Корнєва В.В.	(044) 412-40-58
к. мед. н., доцент	Курило Л.В.	(044) 412-40-58
к. мед. н., доцент	Гляделова Н.П.	(044) 412-40-58
к. мед. н., асистент	Козачук В.Г.	(044) 412-40-58
	Тараненко Т.В.	(044) 412-40-58

Рецензент:

Головний спеціаліст зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія»

д. мед. н., професор

Волосовець О.П.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- АГТП** – антигомотоксичні препарати
- АНА** – антинуклеарні антитіла
- АСГ** – антистрептогіалуронідаза
- АСК** – антистрептокіназа
- АСЛ** – антистрептолізин
- АТА** – антитоізомеразні антитіла
- АЦА** – антицентромерні антитіла
- БГСА** – бета-гемолітичний стрептокок
- ГАГ** – глікозаміноглікани
- ДМ** – дерматоміозит
- ДЗСТ** – дифузні захворювання сполучної тканини
- ІЛ** – інтерлейкіни
- ІФ-γ** – імуноферменти-гамма
- НПЗП** – нестероїдні протизапальні препарати
- ГРЗ** – гострі респіраторні захворювання
- ОСД** – обмежена склеродермія
- РеА** – реактивний артрит
- РА** – ревматоїдний артрит
- СД** – склеродермія
- СЧВ** – системний червоний вовчак
- ССД** – системна склеродермія
- ЦКк** – циркулюючі імунні комплекси
- ЮДМ** – ювенільний дерматоміозит
- ЮРА** – ювенільний ревматоїдний артрит

ЗМІСТ

Вступ	6
1. Сучасне уявлення про патогенез ревматичного поліартриту	8
2. Патогенетичні особливості ювенільного ревматоїдного артрити	10
3. Патогенез системного червоного вовчака	12
4. Особливості патогенезу дерматоміозиту та склеродермії у дітей	13
5. Основні патогенетичні механізми розвитку реактивного артрити у дітей	16
6. Обґрунтування застосування антигомотоксичних препаратів в дитячій кардіоревматології	18
7. Антигомотоксична терапія в дитячій ревматології	28
7.1. Терапія ревматичного поліартриту	28
7.2. Лікування ювенільного ревматоїдного артрити	31
7.3. Лікування системного червоного вовчака	34
7.4. Лікування дерматоміозиту	37
7.5. Лікування склеродермії	39
7.6. Лікування реактивних артритів	42
Висновок	43
Рекомендована література	44

ВСТУП

Актуальність проблеми обумовлена значною розповсюдженістю захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини як у дорослих, так і у дітей. За даними ВОЗ біля 4% населення земної кулі мають патологічні зміни у кістково-м'язовій системі. Поліморфізм клінічних проявів, варіабельність плину, труднощі етіологічної верифікації є передумовами для помилок у діагностиці та тактиці лікування. Серед захворювань кістково-м'язової системи у дітей особливе місце займають артропатії, в групі яких важливе місце належить ювенільному ревматоїдному артриту (ЮРА). На Україні нараховується більше трьох тисяч хворих на ЮРА (0,4 на 1000 дитячого населення). Біля 30-50% хворих втрачають працездатність після трьох-п'яти років хвороби. Не можна недооцінювати соціальний та економічний аспекти проблеми ЮРА: труднощі у процесі виховання та навчання цих дітей, характерні значні матеріальні витрати на діагностику та лікування, витрати на працю медичного персоналу. Розпочавшись в дитячому віці, ЮРА часто з ускладненнями становить значну проблему в кардіоревматології дорослих.

В останні роки спостерігається тенденція до зростання кількості хворих на реактивні артрити (РеА), особливо в дитячому віці. За даними російських колег серед ревматичних захворювань у дітей до 14 років РеА складають 56%, у підлітків – 37%, що свідчить про необхідність розробки ефективних діагностичних та лікувальних заходів при цій патології, тому що досить значна кількість РеА (біля 10%) в подальшому трансформується в ЮРА.

Сучасна традиційна терапевтична доктрина захворювань суглобів, в тому числі і ЮРА, базується на застосуванні препаратів трьох різних груп –

нестероїдних протизапальних, глюкокортикоїдів та базисних засобів. Багаторічний досвід дитячих ревматологів свідчить про те, що застосовуючи монотерапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), можна досягти терапевтичного ефекту лише частково – тільки у 30% хворих. Характер та тривалість перебігу хвороби у більшості дітей вимагає обов'язкового включення до лікарського арсеналу стероїдних гормонів, базисних засобів (амінохінолонових препаратів, цитостатиків та ін.) або їх комбінації, що часто супроводжується вираженими побічними ефектами з боку дитячого організму. У зв'язку з недостатньою ефективністю класичних схем лікування артритів різного походження проводиться постійний пошук препаратів нових груп, здатних успішно контролювати перебіг цих захворювань, попереджуючи при цьому розвиток можливих грізних ускладнень та мінімізувати їх побічні реакції. За останнє десятиліття у вітчизняній та закордонній медицині з'явилися наукові публікації про використання в ревматології препаратів нової генерації – антигомотоксичних засобів (Дудченко Л.Ш., 2005, Бережний В.В. та співавт., 2005).

Гомотоксикологія – це вчення про механізм впливу гомотоксинів на організм, процеси їх утворення, накопичення, метаболізму та виведення, а також про основні біофізичні, біохімічні та імунологічні властивості оригінальних антигомотоксичних препаратів. Це наукове положення вперше було сформульовано доктором Гансом-Генрихом Реккевегом в 1952 році, який розглядав захворювання людського організму як цілеспрямовані захисні реакції, направлені на боротьбу з екзогенними та ендогенними факторами (гомотоксинами). В умовах екологічного неблагополуччя подібні реакції порушуються аж до повного виснаження. Використання антигомотоксичних препаратів дає можливість відновити порушений гомеостаз в організмі, а також нівелювати побічну дію цілого ряду алопатичних засобів.

У запропонованих методичних рекомендаціях вперше в Україні викладено концепцію нового підходу до патогенетичної терапії артропатій в дитячій ревматології з використанням засобів антигомотоксичної терапії (АГТТ).

Методичні рекомендації розраховані на лікарів-педіатрів, дитячих кардіоревматологів, лікарів загальної практики.

1. Сучасне уявлення про патогенез ревматичного поліартриту

Ревматизм (ревматична лихоманка) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі та опорно-руховому апараті, що розвивається у зв'язку з стрептококовою інфекцією (стрептокок групи А) у генетично спрямованих осіб.

Відповідно МКХ-10 гостра ревматична лихоманка внесена до хвороб системи кровообігу (клас IX) під шифрами:

I00 – Ревматична лихоманка без залучання серця;

I01 – Ревматична лихоманка із залучанням серця;

I02 – Ревматична хорея.

Хронічна ревматична хвороба серця (I05-I09) – результат проліферативних змін клапанів серця (фіброз клапанів серця) після перенесеної гострої ревматичної лихоманки в наслідок перенесеного запального процесу на клапанах з можливим розвитком набутої вади та серцевої недостатності.

Гостра ревматична лихоманка розпочинається переважно в дитячому (7-15 років) та молодому віці. Результати епідеміологічних даних, клінічних спостережень, мікробіологічних, імунологічних та експериментальних досліджень переконливо показують зв'язок стрептококової інфекції носоглотки (бета-гемолітичного стрептококу групи А) з розвитком ревматичної лихоманки. Підтвердженням стрептококової етіології даної патології є: передування

стрептококової інфекції (ангіна, фарингіт); збільшення захворюваності на ревматизм під час спалахів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), що спричиняють загострення хронічного тонзиліту, підвищення титрів стрептококових антитіл (АСЛ, АСГ, АСК); можливість різкого зниження захворюваності на ревматизм та його рецидивів за умови протистрептококової профілактики та активного лікування стрептококових вогнищ інфекції. Але, згідно сучасним поглядам (Баранов А.А., Баженова Л.К. та співавт., 2002) ставиться під сумнів роль стрептококової інфекції в розвитку латентних, затяжних та рецидивуючих форм ревматичного процесу. Висловлюється припущення про їх алергічну (поза зв'язком зі стрептококом чи іншими інфекційними агентами), інфекційно-токсичну чи вірусну природу. Допускається можливість асоціації вірусно-стрептококової інфекції.

Патогенез ревматичної лихоманки складний і на сьогодні багато в чому ще не визначений. Комітет експертів ВОЗ у 1978 році сформулював уявлення про патогенез ревматичного процесу як токсико-імунну гіпотезу, що залишається актуальним і на сьогоднішній час. Встановлено, що стрептокок виробляє велику кількість клітинних та позаклітинних речовин, які мають токсичні та ферментативні властивості (стрептолізини, стрептококова протеїназа, дезоксирибонуклеаза, мукополіпептиди – «ендотоксини» та ін.). Всі вони характеризуються вираженою кардіотоксичною дією. Так, гіалуронідаза викликає деполімеризацію гіалуронової кислоти, стрептокіназа – активацію кінінової системи, які приймають участь в розвитку запалення. В патогенезі ревматичної лихоманки велике значення надається М-протеїну, стрептолізинам S та O, мукопептидам – основним компонентам клітинної стінки стрептококу, що розглядаються як «стрептококовий ендотоксин». Аутоімунна гіпотеза патогенезу ревматичного процесу базується на імунологічному зв'язку між антигенами стрептококу групи А та деякими компонентами тканин міокарду. Доказом

розвитку аутоімунних процесів при ревматизмі є порушення гуморального та клітинного імунітету по відношенню до клітинних компонентів сполучної тканини – структурним глікопротеїнам, протеогліканам, водорозчинним компонентам сполучної тканини.

При ревматичній лихоманці в цілому простежується дисбаланс імунокомпетентних клітин периферичної крові: збільшення загальної кількості лімфоцитів за рахунок зростання часткової та абсолютної кількості В-лімфоцитів при зниженні часткової та абсолютної кількості Т-лімфоцитів, зсув рівня імуноглобулінів, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). При цьому імунна відповідь дитини на той чи інший антигенний фактор знаходиться під контролем генів, зчеплених з системою тканинної сумісності HLA.

Таким чином, патогенез ревматичної лихоманки достатньо складний; його в цілому можна розглядати як системно-судинно-сполучнотканинне захворювання. Беззаперечно, в його розвитку грає свою роль БГСА, що спричиняє на організм дитини (підлітка) токсичну та імунопатологічну дію. Відомо також, що ці фактори можуть реалізуватися тільки в схильному організмі, в якому визначається комплекс порушень в системі неспецифічного та специфічного захисту.

2. Патогенетичні особливості ювенільного ревматоїдного артриту

М08 Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи з вираженою аутоагресією.

Як відомо, в основі патогенезу запальних ревматичних захворювань в цілому, і ревматоїдного артриту зокрема, лежать різноманітні порушення в системі імунітету, котрі є причиною порушення нормальних механізмів протікання запальних реакцій. Запальний процес при цьому посилюється

продуктами тканинної деструкції, розвивається аутоімунне та імунокомплексне запалення, прогресування деструкції, порушення функції уражених органів та систем. При ревматоїдному артриті реакція завжди починається в синовіальній тканині. Активуються моноцити та лімфоцити, стимулюється формування поліклональних В-лімфоцитів, виробляються цитокіни. При ревматоїдному артриті в суглобах виявляють переважання Th1-цитокінів, що грають роль в руйнуванні нормальної структури суглобів. При цьому загальна кількість цитокінів незначна. Th₁-цитокіни переважають при високому ступені активності РА. З розвитком ремісії зростає експресія генів Th₂-цитокінів (ІЛ-10 и ІЛ-4).

Встановлено, що процес аутоімунного запалення, котрий спостерігається в синовіальній оболонці, як правило, має чіткий взаємозв'язок з наявністю хронічних вогнищ інфекції в організмі хворого. У дітей найчастіше це патологічні вогнища бактеріальної інфекції носоглотки: хронічний аденоїдит, тонзиліт, синусит або ж персистування вірусів, в тому числі ентеровірусів групи Коксакі, краснухи, аденовірусів (Бережний В.В. та співавт., 2002; Баранов А.А. 2002). Вважається, що віруси грають роль індуктора аутоімунного процесу, стимулюючи вироблення антитіл та пригнічуючи Т-клітинну ланку імунітету.

Слід зазначити, що ЮРА відноситься до мультифакторних полігенно спадкових захворювань, в розвитку яких мають місце не лише середовищні та інфекційні, а й спадкові фактори, в тому числі імуногенетичні. Різноманітна кількість імуногенетичних асоціацій може свідчити про гетерогенність цієї групи та її тісний зв'язок в дебюті захворювання з вірусною, бактеріально-вірусною інфекцією або їх асоціацією.

3. Патогенез системного червоного вовчак

М32 Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне полісиндромне захворювання, що розвивається на тлі генетично обумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, що призводять до неконтрольованої продукції антитіл до власних тканин та їх компонентів.

Серед усіх дифузних захворювань сполучної тканини (ДЗСТ) для СЧВ характерна найбільша чисельність клінічних проявів, варіантів перебігу та дебютів захворювання. СЧВ зазвичай починається з одного чи кількох наступних симптомів: лихоманки неясного генезу, схуднення, анемії, артриту, ураження шкіри, феномена Рейно, серозитів, патології нирок, неврологічних порушень, рецидивуючих тромбозів. Гострий перебіг хвороби проявляється швидким розвитком поліорганних уражень із залучанням в патологічний процес життєво важливих органів та систем (нирок, ЦНС) та високою аутоімунологічною активністю. Поєднання специфічних клінічних симптомів та лабораторних маркерів дозволяє з великою вірогідністю встановити достовірний діагноз вже на першій стадії захворювання. При підгострому перебігу спостерігається хвилеподібність виникнення симптомів (лихоманки, артриту, ураження шкіри, полісерозиту) з періодичними загостреннями. Типова полісиндромна картина з'являється через 2-3 роки, тому на початкових етапах верифікація діагнозу СЧВ утруднена.

В основі розвитку патологічних змін при СЧВ лежить феномен патологічної аутоімунізації – неконтрольованого продукування антитіл до компонентів клітин. Це пояснюється порушенням толерантності до власних антигенів. Вважають, що аутоімунні порушення при СЧВ обумовлені двома взаємопов'язаними процесами: поліклональною активацією В-лімфоцитів та антиген-специфічною Т-залежною стимуляцією синтезу антитіл. Збільшення кількості В-клітин у хворих СЧВ корелює з наявністю гіпергаммаглобулінемії. Окрім перерахованих вище

механізмів, виявлені також різноманітні імунорегулятори субпопуляцій Т-лимфоцитів, котрі призводять до порушення їх супресорної активності та сприяють В-клітинній гіперактивності.

Вважають також, що в основі патогенезу СЧВ може бути переважання Th₂-типу імунної відповіді, при якому зменшується синтез ІЛ-2, ІФ-γ і паралельно підвищуються ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, які стимулюють синтез антитіл. Аутоантитіла при СЧВ можуть реагувати з надзвичайно широким спектром антигенів – компонентами ядра, цитоплазми та мембрани клітин, білками сироватки крові та інше. З'єднуючись з антигенами, вони утворюють імунні комплекси. На протязі клінічного розвитку СЧВ ЦІК відкладаються в субендотеліальному шарі базальної мембрани судин різних органів. Ті імунні комплекси, що відклалися, чи локально сформувалися в тканинах, викликають запальну реакцію, активуючи комплемент, міграцію нейтрофілів, звільняючи кініни, простагландини та ін.

У зв'язку з перерахованими вище патогенетичними особливостями СЧВ велике значення в діагностиці даної патології надається виявленню антитіл до двоспіральної ДНК, високі титри якої є критерієм діагнозу та відображенням активності даного захворювання. Практично у всіх хворих (95%) виявляються також антинуклеарні антитіла (АНА).

4. Особливості патогенезу дерматомиозиту та склеродермії у дітей

МЗЗ Дерматомиозит (ДМ) – важке прогресуюче системне захворювання м'язів, шкірних покривів та судин мікроциркуляторного русла з менш чітким ураженням внутрішніх органів, що нерідко ускладнюється кальцинозом тканин.

Тригерні чинники чітко не встановлені, але в останні роки виникнення даної патології нерідко пов'язують з вірусами Коксакі А₂ та В. Антитіла до останнього типу вірусу частіше виявляють при ювенільному дерматомиозиті (ЮДМ). При цьому можливе первинне (з великою вірогідністю вірусне) ураження м'язової

тканини з розпадом міофібрил, їх дистрофією та некрозом, з втягненням в запальний процес сполучної тканини, зокрема колагенових волокон, та лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Генетична схильність ЮДМ розглядається в межах мультифакторної теорії наслідування як схильність до захворювання, котре реалізується тільки в комплексі з середовищними, інфекційними, ендокринними та багатьма іншими впливами. На роль генетичних факторів при ДМ вказує високий поріг стигматизації, частота малих аномалій розвитку, особливості дерматогліфіки (Великорецька М.Д., 1986).

Імунні комплекси у дітей з ДМ в клінічних дослідженнях виявлялися в судинній стінці, а ЦІКи – при поєднанні ДМ з іншими ДЗСТ (Рябова Т.В., 2002).

За останні роки отримані дані про суттєву роль цитокінів, зокрема, гамма-інтерферону, у формуванні імунної відповіді проти міоцитів при ДМ та поліміозитах. Деякі автори (L.M.Pachman, 1998) вважають, що серологічними маркерами активності хвороби є неоптерин, антиген фактору Вілебранда, показники активності макрофагів та пошкодження клітин ендотелію судин. Моніторинг відсотка циркулюючих В-клітин та неоптерин можуть бути використані для оцінки ефективності лікування.

Вважають також, що властиві дітям судинні зміни при ЮДМ, що стосуються переважно мікроциркуляторного русла (капілярити, венуліти, артеріоліти, мікротромбози), є важливою ланкою в патогенезі дерматоміозиту. Вказані зміни пояснюються імунозапальним процесом.

М34 Склеродермія (СД) – хронічне запальне захворювання сполучної тканини з розвитком характерного локального чи генералізованого фіброзу шкіри, підлягаючих тканин та вісцеральних органів. При обмеженій склеродермії (ОСД) фіброз обмежується тільки шкірою, підшкірною клітковиною та м'язами. За міжнародною класифікацією захворювань (МКБ-10) їх відносять до різних

рубрик: ССД – до системних захворювань сполучної тканини, ОСД – до групи шкірних хвороб.

Етіологія СД до кінця не з'ясована. В її розвитку надають значення механізмам: вірусним, генетичним, імунним та нейроендогенним. При цьому в етіопатогенезі велике значення надають герпетичній інфекції та ретровірусам. За останні роки описані випадки склеродермії, де в ролі провокаторів даної патології виступають неякісна маслинова олія та низка харчових добавок з L-триптіфаном; ряд фармпрепаратів, що впливають на обмін серотоніну; збільшення вмісту ростових факторів (акромегалія, цукровий діабет); тиреотропін; нейромедіатори, а також тривалий контакт з кремнієвим пилом, силіконом, полівинілхлоридом. У дітей СД часто виникає після перенесених інфекцій, щеплень, стресів, фізичних та психічних травм, охолодження, інсоляції, вживання ліків на тлі існуючих нейроендокринних зсувів (С.Г.Левіна, Н.Н.Уварова, 2002).

Генетична схильність до СД доводиться переважанням серед хворих носіїв HLA-DR антигенів, котрі характерні для аутоімунних захворювань в цілому, а також наявністю великої кількості стигм дизембріогенезу, рідше – вроджені вади розвитку. Майже всі діти з даною патологією мають прояви вегето-судинної дисфункції внаслідок резидуальної енцефалопатії. При цьому генетична схильність до внутрішньоутробної інфекції створює особливий преморбідний фон, а послідувачі несприятливі фактори середовища виступають в ролі провокуючих (тригерних) факторів на початку чи при загостренні патологічного процесу.

Встановлено, що в основі патогенезу ССД лежить хронічне імунне запалення, котре пов'язано з переважанням активізованих макрофагів, що виділяють прозапальні та фібриногенні цитокіни. На цьому фоні виникає окислювальний стрес з посиленням перекисного окислення ліпідів, які вражають клітинні мембрани, в тому числі й клітини ендотелію; пошкоджуються ферменти, що містять іони металів – металопротеїнази (лізілоксидаза та колагеназа),

активуються тромбоцити та периваскулярно розсташовані тучні клітини. Привертає до себе увагу швидкопрогресуюче протікання запального процесу, при якому патогенність агента, що викликає запалення, перевищує можливість місцевих тканинних бар'єрів. При цьому розвивається швидкий каскадний процес з виділенням тромбоцитами та тучними клітинами вазоактивних речовин, які сприяють порушенню судинної проникності, розширенню артеріол, що на фоні спазма венул призводить до місцевого застою крові, пропотівання плазми тканин. Серотонін викликає розвиток телеангіоектазій, гіперкератозу, а також посилення фіброзу тканин та гіпогідратації шкіри. Під впливом тромбоксану та інших факторів росту прогресує проліферація гладком'язових клітин, потовщується інтима судин.

У підтриманні імунного запалення важливу роль відіграють також і інші імунопатологічні процеси: утворення специфічних для ССД антицентромерних (АЦА) і антитопоізомерних (АТА) антинуклеарних аутоантитіл та антитіл до різноманітних компонентів сполучної тканини (колаген, ламінін).

Другою важливою ланкою патогенезу СД є мікроциркуляторні порушення та мікроангіопатії, котрі особливо виражені в кістково-м'язовому ложі, фасціальних футлярах та на протязі нервових стовбурів. Фібробласти у хворих СД, активовані деякими фіброгенними та локальними факторами росту, продукують надмірні кількості мукополісахаридів, в тому числі глікозаміногліканів (ГАГ), тропоколагену, колагену I та III типів та інших фіброгенних факторів. При цьому сульфатовані глікозаміногліканпи (ГАГ) за рахунок великої кількості гідрофільних сполук викликають щільний набряк та індурацію шкіри хворого СД, перемодельовання сполучної тканини з наступним розвитком фіброзу на цій ділянці (С.Г Левіна, Н.Н. Уварова, 2002).

5. Основні патогенетичні механізми розвитку реактивного артрит у дітей

М13.9 Реактивний артрит (ReA) – імунозапальне (негнійне) захворювання суглобів, що виникає у дітей на фоні інфекційного процесу, є системним клінічним проявом цієї інфекції, не супроводжується деформацією суглобів та не призводить до розвитку їх хронічного запалення.

Найбільш частою причиною виникнення реактивних артритів у дітей є наявність хронічних вогнищ інфекції в носоглотці (хронічні аденотонзиліти, синусити) та кишкові інфекції. Етіологічну структуру причин розвитку реактивного артрит укладають стрептококова, стафілококова, бореліозна, бруцельозна, кишкова флора, хламідії, віруси та глистна інвазія (В.В.Бережний, Т.В. Марушко, І.Б. Орлюк та співавт., 2002).

В патогенезі ReA вирішальна роль належить порушенню клітинної чи гуморальної ланки імунітету з розвитком гіперімунної відповіді організму на пряму інвазію мікроорганізму в порожнину суглоба або на інфекцію, яка перебігає за межами суглоба. При цьому мікроорганізми можуть викликати ураження тканини суглоба шляхом прямого токсичного впливу на синовіальну оболонку або шляхом ініціації антибактеріальної імунної відповіді, котра в подальшому викликає ураження тканин суглоба. Імунні комплекси фіксуються в тканинах суглобу, викликаючи гіперпродукцію прозапальних цитокінів, що призводить до реалізації та підтримання імунозапального процесу. Клінічні симптоми ReA проявляються через 1-3 тижні після перенесеного інфекційного процесу. Суглобовий синдром при цьому характеризується гострим початком, має, як правило, мігруючий характер з переважним залученням суглобів нижніх кінцівок – колінних та гомілково-ступневих. Однак, можливе ураження і багатьох інших суглобів – тобто окрім суглобів нижніх кінцівок, в запальний процес залучаються також променево-зап'ясткові, ліктьові, дрібні суглоби ступнів та кистей. Шкіра над враженими суглобами може змінювати забарвлення, ставати гіперемійованою

чи ціанотичною, температура її підвищується. Захворювання частіше характеризується сприятливим протіканням та прогнозом, однак, при збереженні вогнища хронічної інфекції, відмічаються рецидиви РеА (до 15% випадків). Ця обставина потребує від лікаря-клініциста проведення повної санації хронічних вогнищ інфекції.

6. Обґрунтування застосування антигомотоксичних препаратів в дитячій кардіоревматології

В дитячій кардіоревматології на фоні ДЗСТ провідним в клінічній картині є ураження кістково-м'язової системи з проявами артропатій. Ця група нозологічних форм проявляється загальним патогенетичним механізмом – системним типом запалення різних органів та систем в поєднанні з аутоімунними та імунокомплексними процесами, а на кінцевих етапах захворювання – надмірним фіброзуванням. Нерідко в якості провокуючого фактора артропатій виступає вірусно-бактеріальна інфекція.

В сучасних традиційних схемах лікування артропатій різноманітного генезу у дітей використовують переважно фармпрепарати трьох різних груп – нестероїдні протизапальні (НПЗП), глюкокортикоїди та базисні засоби (амінохінолонові препарати, цитостатики та ін.). Вище перерахована терапія не є повністю безпечною і супроводжується низкою побічних проявів. Крім того, алопатичні препарати в основному пригнічують лише симптоми захворювання, не маючи при цьому ніякого впливу на значну кількість важливих патогенетичних ланок. Це примушує клініцистів вести пошук альтернативних методів лікування артропатій у дітей, котрі змогли б підвищити ефективність лікування та одночасно зменшити побічні ефекти традиційної фармакотерапії.

Одним з таких традиційних методів лікування артропатій на фоні ДЗСТ є антигомотоксична терапія (АГТТ), котра уже з 80-х років минулого століття стала

широко відомою у всьому світі. Засновником гомотоксикології є німецький лікар Ганс-Генріх Реккевег, який ще в 1949 році виклав основні положення свого вчення про гомотоксини. Гомотоксикологія розглядає хворобу, як комплекс біологічно доцільних захисних реакцій організму, спрямованих проти екзо- та ендогенних гомотоксинів. Основне призначення антигомтоксичних препаратів (АГТП) – відновлення та активація захисної та детоксикаційної системи власного організму. При цьому під дією АГТП гомотоксини знешкоджуються та виводяться силами самого організму назовні. В усіх фундаментальних керівництвах по фармакотерапії використовується закон Арндта-Шульца (1855 г.), згідно якому виділяють наступні типи подразників:

- *слабкі* подразники – стимулюють життєдіяльність
- *середні* – підтримують
- *сильні* – інгібують
- *дуже сильні* – руйнують її.

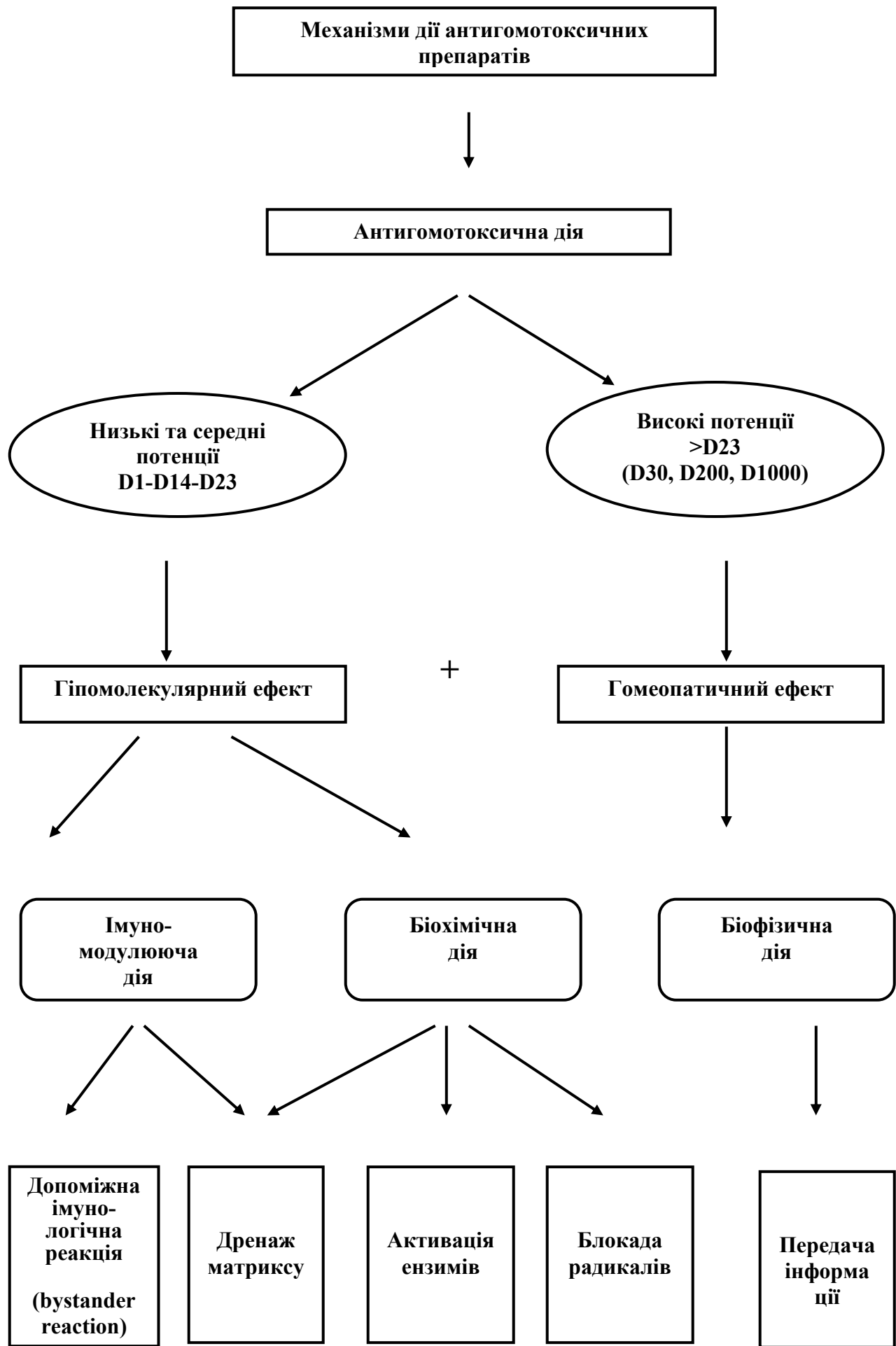
Компоненти АГТП відносять переважно до слабких чи середніх подразників, які відповідно стимулюють та підтримують життєдіяльність в клітинах, тканинах органів та організмі в цілому. На відміну від антигомтоксичних засобів алопатичні препарати є сильними або дуже сильними подразниками, тому спричиняють інгібуючу (блокують захисні реакції) та руйнівну дію на біологічні процеси в клітинах, органах та організмі в цілому.

З позиції гомотоксикології антигомтоксична терапія, по суті, спричиняє цілеспрямовану дію на різні ланки патогенезу запально-дегенеративних процесів, в тому числі і в ревматології:

- нормалізує гомеостаз;
- підвищує функціональну активність імунної системи та неспецифічну реактивність організму;

- синхронізує діяльність підсистем організму;
- здійснює детоксикацію організму.

Патогенетичний механізм дії антигомотоксичних препаратів показано на мал. 1.



Мал.1 Механізм дії антигомотоксичних препаратів.

Відповідно до даних таблиці 1 патологічний процес при різноманітних захворюваннях (зокрема при артропатіях), може пройти через три послідовні фази: I фазу – гуморальну (фазу екскреції та запалення), характерну для гострого процесу, а також II фазу послідовно – фазу матриксу (депонування та імпрегнації). При хронізації процесу (що є характерним для всіх ДЗСТ) спостерігається і III клітинна фаза (дегенерації з деформацією суглобів або на кінцевому етапі – фаза дедиференціювання з розвитком анкілозу суглобів, або їх злоякісного перетворення). При чому реактивний артрит, як правило, при адекватній та своєчасно проведеній терапії, закінчується видужанням – шляхом регресивної вікаріації (зворотною зміною клітинних фаз зправа→наліво, тобто до одужання) в бік фізичної секреції. Якщо ж в II фазі (запалення) не вдається вирівняти баланс утворення/надходження та виведення гомотоксинів, то вони починають накопичуватися в решітці міжклітинного матриксу якого-небудь органу чи органів (фаза депонування). Пізніше, коли припиняється надходження нових гомотоксинів до організму, можна спробувати вивести їх назовні. Таким чином, фаза депонування (до біологічного бар'єру) є дуже важливою з позиції гомотоксикології, коли організму ще надається останній шанс звільнитися від гомотоксинів. Цього можна досягти шляхом застосування етіотропних та дренажних АГТП на фоні комплексної терапії основного захворювання та обов'язкової санації хронічних вогнищ інфекції як при РеА, так і при всіх ДЗСТ. При генетично детермінованих захворюваннях, ревматоїдному артриті та інших ДЗСТ, з часом біологічний бар'єр долається досить агресивно з наступною прогресивною вікаріацією, незворотною трансформацією патологічного процесу зліва→направо – в фазу дегенерації та дедиференціювання. Вміло використовуючи АГТП в комплексній терапії в кардіоревматології клініцист може значно покращити перебіг захворювання, призупинивши на тривалий час подальше прогресування патологічного процесу, а також нівелювати побічну дію ряду алопатичних препаратів.

Вищевикладене є досить переконливим в плані доцільності застосування антигомотоксичних препаратів у дитячій кардіоревматології. Антигомотоксична терапія передбачає застосування багатокomпонентних чи комплексних гомеопатичних препаратів, що містять в собі складові з рослин, тканин та органів тварин, продукти хвороби (нозоди) та різноманітні хімічні елементи.

В процесі схем лікування артропатій різноманітного генезу у дітей в кардіоревматологічному відділенні ДКЛ №1 м. Києва (базової клініки кафедри педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л. Шупіка) протягом 2003-2006 рр. нами (В.В. Бережний, Т.В. Марушко, І.Б. Орлюк та ін.) успішно використовувався комплекс АГТП різнопланової дії у 45 дітей з РеА у віці від 3 до 15 років та у 60 дітей аналогічного віку з ЮРА. Механізм дії за АГТП має на увазі такі напрямки (таблиця 2):

Таблиця 2. Антигомотоксичні препарати (АГТП) в практиці дитячого кардіоревматолога з зазначенням механізму їх дії

№ з/п	Механізм дії	Назва препарату
1.	Дренажні загальної дії	- Лімфоміозот - Галіум-Хеель
	Дренажні органоспрямованої дії	- Хепель - Нукс воміка-Гомаккорд - Мукоза композитум
2.	Спеціальні (етіотропної та імуномодулюючої дії)	- Ангін-Хеель С - Грип-Хеель - Енгістол

		- Ехінацея композитум С
3.	Базисні (при ревматичних захворюваннях)	- Траумель С - Цель Т - Дискус композитум
4.	Біокаталізатори	- Коензим композитум - Убіхінон композитум

Дозування та режим призначення АГТП в дитячій кардіоревматології показаний в таблиці 3.

Таблиця 3. Дозування та режим призначення АГТП в дитячій кардіоревматології

№ з/п	Найменування препарату, форма	Дозування та режим призначення препарату
1.	Ангін-Хеель С табл. №50	По 1 табл. на прийом сублінгвально (розсмоктати під язиком). В гострих випадках (при ангіні) – кожні 15-20 хв. протягом перших 2-х годин, потім звичайне дозування – 3 рази на день за 15-20 хв. до прийому їжі або через 1 годину, курсом 7-10 днів
2.	Галіум-Хеель 30 мл/фл.	З 6-ти років доза дорослого – по 10 крапель на один прийом сублінгвально (або розчинити з 5-15 мл води) за 15-20 хв. до їжі або через 1 годину після, курсом 1-1½ місяці
3.	Грип-Хеель табл. №50	До 3-х років по 1/2 табл., з 3-х років – по 1 табл. на прийом. В гострих випадках разову вікову дозу приймати сублінгвально (до повного розсмоктування)

		кожні 15 хв. перші 2 години; при покращенні стану – 3 рази на день за 15 хв. до їжі або через 1 годину після
4.	Дискус композитум 2,2 мл/амп.	Дітям з 2-х до 6-ти років – 1/3-1/2 об'єму ампули, після 6 років – по 1 амп. в/м, п/ш, в тому числі паравертебрально, сегментарно, в точки акупунктури 1-3 рази на тиждень, курсом №7-10
5.	Коензим композитум 2,2 мл/амп.	З 2-х до 6-ти років – от 1/3 до 1/2 вмісту ампули (можна використовувати як «питні ампули») з 6 років – по 1 амп. 2-3 рази на тиждень в/м, п/ш №5-10
6.	Лімфоміозот 30 мл/фл.	З 2-х до 6-ти років – по 5 крап., з 6 років – по 10 крап. на один прийом. Приймати 2-3 рази на день сублінгвально попередньо розчинивши в 5-10 мл (чайна, десертна ложка) води за 30 хв. до їжі або через 1 годину після. Добову дозу можна розчинити в 1/2-1 склянки води і випити протягом дня маленькими ковтками (затримуючи розчин в роті на кілька секунд). Курс терапії 1-1/2 місяця
7.	Мукоза композитум 2,2 мл/амп.	Дітям з 2-х до 6-ти років від 1/4 до 1/2 вмісту ампули, з 6 років – по 1 амп. на прийом. Препарат вводять 1-3 рази на тиждень в/м, в/ш, п/ш. При неможливості парентерального введення використовується прийом у вигляді «питних ампул», курсом 5-10 ампул
8.	Нукс воміка- Гомаккорд 30 мл/фл.	Дітям з 2-х до 6-ти років по 5 кап., з 6 років – по 10 крап. на один прийом. Приймати препарат сублінгвально (можна попередньо розчинити в 5 мл кип'яченої води) 3 рази на день за 15 хв. до їжі або через 1 час після. В гострих випадках вікову дозу кожні 15 хв. протягом 2-х

		годин, при покращенні стану – 3-4 рази на день, курсом 3-4 тижні
9.	Траумель С 2,2 мл/амп. табл. № 50 мазь 50 г	<u>Розчин для ін'єкцій</u> : з 2-х до 6-ти років – 1/3-1/2 об'єму ампули, з 6 років – по 1 амп. 1-3 рази на тиждень в/м, п/ш, в/в, пери- та інтраартикулярно, в точки акупунктури. Перші 5 ін'єкцій 2-3 рази на тиждень, наступні №5 1 раз в 5-7 днів. Після курсу парентерального введення можна перейти на таблетовану форму. <u>Таблетки</u> : дітям перших 3-х років по 1/2 табл., з 3-х років – по 1 табл. Приймати 3 рази на добу. У гострих випадках розсмоктувати по 1 табл. кожні 15 хв., але не більше 2-х годин підряд. Далі перейти на звичайний прийом, курсом 1-3 місяці (за показаннями). <u>Мазь</u> прикласти на проблемні ділянки і легко втирати 2-3 рази на день; можливо також накладення пов'язки, за допомогою фонофорезу чи електрофорезу (на анод)
10.	Убіхінон композитум 2,2 мл/амп.	<u>Розчин для ін'єкцій</u> . Разова доза для дітей з 2-х до 6-ти років – від 1/4 до 1/2 вмісту ампули, з 6 років – по 1 амп. на прийом 1-2 рази на тиждень в/м, п/ш, в/ш, у тому числі в точки акупунктури 1-2 рази на тиждень курсом №5-10
11.	Хепель табл. №50	Дітям до 3-х років по 1/2 табл., з 3-х років – по 1 табл. на прийом 3 рази на день за 15-20 хв. до їди або через 1 годину після, сублінгвально, курсом 3-4 тижня
12.	Цель Т 2,0 мл/амп.	<u>Розчин для ін'єкцій</u> : дітям у віковому дозуванні по 1/2-1 амп. 2 рази на тиждень п/ш, в/м, в/ш, пери- та інтраартикулярно, паравертебрально (за методом

	50 мг/мазь	пухиря), в точки акупунктури курсом №5-10. <u>Мазь</u> обережно втирати у шкіру над ураженими суглобами 2-5 разів на день. При необхідності можна прикладати мазьову пов'язку, вводити за допомогою фонофорезу (на анод) та електрофорезу – №7-10
13.	Енгістол табл. №50	Дітям до 3-х років – 1/2 табл., з 3-х років – по 1 табл. на прийом сублінгвально за 15-20 хв. до їди або через 1 годину після. У гострих випадках розсмоктувати по 1 табл. кожні 15 хв. на протязі перших 2-х годин, далі дозування звичайне, курсом 10-14 днів і більше (за показаннями)
14.	Ехінацея композитум С 2,2 мл/амп.	Дітям з 2-х до 6-ти років 1/3 – 1/2 об'єму ампули, починаючи з 6 років – по 1 амп. Препарат вводити 1-3 рази на тиждень в/к, п/ш, в/м у тому числі сегментарно, в точки акупунктури. При неможливості парентерального введення використовується пероральний прийом препарату у вигляді «питних ампул», курсом №5-10 амп.

7. Антигомотоксична терапія в дитячій ревматології

7.1. Терапія гострої ревматичної лихоманки

Згідно протоколу діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей лікування гострої ревматичної лихоманки здійснюється поетапно:

1-й етап – стаціонар. Усім пацієнтам із гострою ревматичною лихоманкою показана госпіталізація із виконанням постільного режиму протягом перших 2-3 тижнів захворювання з подальшим поступовим розширенням рухового режиму, призначення дієти, що містить достатню

кількість повноцінних білків із обмеженням прийому хлориду натрію, рідини, збільшенням вмісту калію, магнію та вітамінів в раціоні.

- Етіотропна терапія здійснюється бензилпеніциліном у добовій дозі 1 500 000 - 4 000 000 ОД у дітей старшого віку і підлітків і 600 000 - 1 000 000 ОД у дітей молодшого віку впродовж 10-14 діб із наступним переходом на використання дюрантних форм препаратів – біциліну-5 або бензатин бензилпеніциліну. Біцилін-5 призначається в дозах 1 500 000 ОД для підлітків і 400 000 - 600 000 ОД для дітей 1 раз на 2 тижні, а бензатин бензилпеніцилін 600 000 - 800 000 ОД дітям і 1 500 000 - 2 400 000 ОД підліткам внутрішньом'язово кожні 2 тижні. У випадках алергічних реакцій на препарати пеніциліну показано призначення макролідів.
- Патогенетичне лікування – нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, диклофенак натрію, німесулід та ін.). Ацетилсаліцилова кислота (аспірін) призначається у середніх дозах (для дітей до 12 років 0,2 г/ кг/ добу, не більше 1-2 г в 3-4 прийоми, підліткам – до 3-4 г на добу). При тяжкому кардиті – преднізолон 1-2 мг/кг/добу в 3 приймання 2-4 тижня з поступовою його відміною та послідуєчим переходом на аспірін.
- При наявності симптомів недостатності кровообігу – відповідна терапія. При лікуванні хореї – спокій, тишина, за показаннями фенобарбітал, препарати брома, інші засоби за призначенням дитячого невролога.

2-й етап курації хворого передбачає направлення в спеціалізований ревматологічний санаторій або в поліклініку для продовження лікування, що розпочато у стаціонарі.

3-й етап – здійснюється диспансерне спостереження та проводяться профілактичні заходи. Вторинна профілактика – попередження рецидивів і прогресування захворювання із формуванням нових пороків – здійснюється в умовах диспансерного нагляду шляхом регулярного введення пролонгованих пеніцилінів – біциліну-5 або бензатин бензилпеніциліну. Якщо у хворого є

алергія на пеніциліни, вторинна профілактика здійснюється макролідами, циклами по 10 днів кожного місяця. Дітям, що перенесли ревматизм без кардиту, вторинна профілактика проводиться до 18-річного віку, при наявності кардита – до 25 років та більше. При сформованій ваді серця – вторинна профілактика ревматизма проводиться позитивно.

Антигомтоксична терапія проводиться в комплексі із основними лікувальними заходами. Після проведення курсової 10-14 денної терапії антибіотиками короткої дії при наявності вогнищ інфекції з боку ЛОР-органів (стрептококового тонзило-фарингіту) призначається антигомтоксична терапія.

Базисна антигомтоксична терапія:

- антигомтоксична терапія тонзиліту: Ангін-Хеель С;
- дренажні: Лімфоміозот;
- протизапальні: Траумель С.

Додаткова антигомтоксична терапія:

- протиінфекційні: Енгістол, Грип-Хеель, Ехінацея композитум С (вибірково, за певним показанням);
- біокаталізатори: Коензим композитум, Убіхінон композитум (в період реабілітації).

Спеціальні АГТП етіотропної дії направлені проти «провокаторів» ревматичної лихоманки – вірусів (Енгістол, Грип-Хеель) і бактерій (Ангін-Хеель С, антибактеріальна опосередкована дія, дренаж матриксу мигдаликів; Ехінацея композитум С спричиняє протимікробний та універсальний імуномодулюючий ефект, призначається при супутній бактеріальній інфекції).

Дренажні антигомтоксичні препарати: Лімфоміозот (забезпечує ефективний лімфодренаж і детоксикацію на фоні хронічного тонзиліту, гіпертрофії піднебінних мигдаликів, аденоїдних вегетацій, лімфоаденопатії); Нукс воміка-Гомаккорд (корегує наслідки алопатичної терапії – диспепсію, дисбактеріоз та іншу патологію на фоні прийому НПЗП, антибіотиків), Хепель (органний дренаж гепатобіліарної системи й слизової оболонки кишківника).

Базисні АГТП: Траумель С – багатокомпонентний препарат, що виконує при ревматичному поліартриті роль базисного протизапального засобу та потенціює дію алопатичних НПЗП: чинить знеболюючу, антиексудативну, протизапальну, регенеруючу та імуномодулюючу дію за рахунок ряду потенційованих рослинних компонентів. Ефект посилюється при одночасному застосуванні препарату в гострому періоді парентерально й місцево, на вражені суглоби – у вигляді мазі; в подальшому – Траумель С можна застосовувати в таблетках всередину на період прийому НПЗП, а мазь Траумель С вводити методом фонофорезу. Це надає можливість скоротити курс прийому аллопатичних засобів та зменшити їх побічну дію на дитячий організм.

При високому ступені активності ревматичного поліартриту чи його затяжному протіканні показане комбінування Траумель С з АГТП Цель Т (в ін'єкціях, у вигляді мазі локально та фонофорезу). Подібна комбінація посилює анальгезуючий, протизапальний ефект, а також трофічну, репаративну, хондропротективну дію, стимулює захисні імунологічні реакції.

Біокаталізатори: комплексні АГТП, біокаталізатори внутрішньоклітинних енергетичних та дихальних процесів – Коензим композитум або Убіхінон композитум в комплексній терапії ревматичного процесу відновлюють функції всіх клітин організму хворого через розблокування їх мультиферментних систем, виконують роль «антигомтоксичного вітаміну» в цілому даючи метаболічний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний ефект.

7.2. Лікування ювенільного ревматоїдного артрити

Згідно протоколу діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей лікування ЮРА включає наступні пункти:

1. Протизапальна терапія (нестероїдні, стероїдні препарати).
2. Базисні засоби: амінохінолінові, цитостатики, солі золота, Д-пеніциламін, салазопохідні.

3. Лікування тяжких, швидкопрогресуючих форм (пульс-терапія метилпреднізолоном, циклофосфаном), потім преднізолон, метотрексат внутрішньо у великих дозах. Введення імуноглобулінів внутрішньовенно.

Суглобова форма, активність I-II ступеня. Препарати вибору: диклофенак натрію 1-3 мг/кг на добу; індометацин 1-3 мг/кг на добу; німесулід 5 мг/кг на добу в 2-3 прийоми (мелоксикам – резерв). При вираженому суглобовому синдромі і необхідності отримання швидкого ефекту диклофенак натрію вводять внутрішньом'язово 5-10 днів з наступним переходом на пероральний прийом. Хінолінові похідні – делагіл, плаквеніл 5-7 мг/кг маси 1 раз ввечері, не менше 6-ти місяців. Через 1-1,5 місяці, якщо немає ефекту, стероїдні протизапальні: глюкокортикоїди, преднізолон 1-1,5 мг/кг на добу (метилпреднізолон) 0,8-1,5 мг/кг на добу з урахуванням добових ритмів, продовжуються нестероїдні протизапальні препарати і хінолінові базисні антиревматичні препарати.

Суглобова поліартикулярна форма II-III ступеня активності, суглобово-вісцеральна форма. Призначаються глюкокортикоїди з перших днів хвороби, не стероїдні протизапальні та хінолінові препарати. При неефективності, збереженні високої активності процесу, появі ускладнень від прийому гормонів через 1-1,5 місяці підключають цитостатичні препарати. Метотрексат (золотий стандарт) – 7,5 мг/м² поверхні тіла 1 раз на тиждень в два прийоми з 12-годинним інтервалом (10-15 мг), не менше 3-х місяців і до кількох років (або 6-меркаптопурин, лейкеран, азотиоприн, циклоспорін А).

4. Локальна терапія – введення внутрішньосуглобово гідрокортизону, кенологу, депо-медролу, циклофосфану та інших засобів.

5. Місцеве лікування на область суглобів (мазі індометацинова, диклофенак та ін.).

6. Фізіотерапевтичне лікування.

7. Лікувальна фізкультура, масаж, механотерапія.

8. Санаторно-курортне лікування.

Антигомотоксична терапія

Базисна антигомотоксична терапія:

- дренажні: Лімфоміозот;
- основні засоби: Траумель С, Цель Т, Дискус композитум (за показанням).

Додаткова антигомотоксична терапія:

- біокаталізатори: Коензим композитум або Убіхінон композитум;
- антигомотоксична терапія супутніх станів (санація хронічних вогнищ інфекції).

Обґрунтуванням призначення препарату Траумель С виявилась його протизапальна, антиексудативна та регенеруюча дія, що посилює властивості загальноновизнаних НПЗП, а також спричиняє додатковий анальгезуючий ефект.

Схема: Лімфоміозот в краплях в віковій дозі та Траумель С призначають в ін'єкціях в/м 2 рази на тиждень перші 2 тижні, потім 1 раз в 5 днів, а також місцево у вигляді мазі на вражені суглоби. Тривалість курсу 4 тижні.

Цель Т дозволяє призупинити дегенерацію хряща й стимулювати процеси його часткової регенерації, покращити загальний рівень обмінних процесів у вражених суглобах, зменшити больові симптоми. Для підсилення терапевтичного ефекту показане одночасне використання обох лікарських форм препарату Цель Т (ін'єкції п/ш, в/м, в рефлексогенні зони + локально мазь). При вираженому больовому синдромі рекомендовано поєднане застосування Цель Т з препаратом Траумель С. В експериментальних дослідженнях на тваринах доведена висока достовірність хондропротективної активності препарату Цель Т з препаратом Траумель С.

Обґрунтуванням до призначення комплексного АГТП Дискус композитум при ЮРА є: протизапальна, анальгезуюча, трофічна, хондропротективна, регенеруюча, розсмоктуюча, спазмолітична, дезінтоксикаційна дія, а також здатність стимулювати імунологічні саногенетичні реакції організму. Багатогранність дії препарату на організм охоплює провідні патогенетичні ланки ревматоїдного артрити.

Таким чином, Траумель С, Цель Т та Дискус композитум відносять до базисних препаратів при ревматичних захворюваннях. При цьому, більш виражений терапевтичний ефект лікування артрозо-артритів спостерігається при включенні в терапію комплексних АГТП - біокаталізаторів: Коензим композитум або Убіхінон композитум (при важких формах ЮРА), котрі стимулюють та відновлюють діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем, активують клітинне дихання та відновлюють функції вражених клітин, спричиняють дезінтоксикаційну, антиоксидантну дію, що є особливо важливим при проведенні агресивної терапії важких форм ЮРА алопатичними фармпрепаратами.

В якості допоміжного (органоспрямованого) дренажного препарату при ревматоїдному артриті (за показаннями) можна використовувати також Хепель (на тлі супутньої гепатобіліарної патології), Нукс воміка-Гомаккорд і Мукоза композитум (при супутній патології шлунково-кишкового тракту, дисбактеріозі, а також Кор суїс композитум Н (при супутній патології серця та судин). Дози та схеми призначення антигомотоксичних препаратів представлені в табл. 3.

7.3. Лікування системного червоного вовчаку

Перед призначенням медикаментозного лікування необхідно ретельно вивчити анамнез на предмет переносимості лікарських засобів. Лікування СЧВ призначається згідно протоколу лікування МОЗ України:

- Етіологічна терапія відсутня.
- Глюкокортикостероїди – при I ступені активності процесу доза преднізолону складає 0,3-0,5 мг/кг/добу, при II ступені – 0,7-1,0 мг/кг/добу, при III ступені активності – 1,0-1,5 мг/кг/добу (але не більш 65-70 мг/добу). Лікування з застосуванням максимальної дози преднізолону продовжують протягом 4-8 тижнів. При зниженні активності захворювання дозу поступово зменшують спочатку на 5 мг, потім на 2,5 мг у тиждень, а в наступному на 2,5 мг у 2-4 тижні, так щоб

через 6-9 міс. від початку лікування зменшити дозу до підтримувальної. У перші 2-3 роки після початку хвороби підтримувальна доза преднізолону не повинна складати менше 12,5-15 мг/добу.

- При необхідності більш активного лікування, наприклад при поліорганному ураженні або вовчаковому кризі, застосовують пульс-терапію, методика якої полягає у внутрішньовенному крапельному введенні протягом 30-40 хвилин 10-15 мг/кг (але не більш 1000 мг) метилпреднізолону (метипред) 3-5 днів підряд.
- Цитостатичні імунодепресанти – показання до їхнього призначення наступні: висока або кризова активність захворювання, наявність вираженого нефриту, важке ураження ЦНС, відсутність явного ефекту від попередньої терапії, необхідність зменшити дозу гормонів або неможливість її підвищити через побічну дію препаратів цієї групи, нестійкість ремісії та часті рецидиви захворювання. Використовують циклофосфан 2-3 мг/кг/доб не менше 10 тижнів з наступним переходом на підтримувальну дозу. Азатиоприн в дозі 2,0 мг/кг/доб протягом 1,5-2 міс, потім дозу знижують до підтримувальної 0,5-1,0 мг/кг/доб, яку при гарній переносимості препарату рекомендується приймати протягом багатьох місяців. Метотрексат 10-15 мг/тиж протягом 4-6 тиж. Циклоспорін А (сандіmun) призначають хворим з нефритом або панцитопенією в дозі 3-5 мг/кг протягом 1 міс.
- Імуноглобулін при високій активності та під час кризів 0,4г/кг протягом 5 днів щомісяця, курс – 3-4 міс; людський лейкоцитарний інтерферон 100-300 тис. ОД в/м протягом 2 тиж.
- Амінохінолінові препарати (плаквеніл – 8 мг/кг/доб, далагіл – 5-7 мг/кг/доб).
- Нестероїдні протизапальні препарати при стійких артритах, бурситах, поліміалгіях протягом декількох днів або місяців у лікувальних дозах

(мелоксикам – 7,5-15 мг/доб; німесулід 1,5 мг/кг – 2-3 раза/доб; діклофенак натрію – 2-3 мг/кг/доб та ін.).

- Екстракорпоральні - плазмаферез, імуносорбція, селективна імуносорбція (за показаннями).
- Антиагреганти та антикоагулянти при лікуванні вовчакового нефриту та при проявах тромботичної ангіопатії: гепарин 200-300 тис ОД/кг/доб підшкірно протягом 4-6 тиж, потім антикоагулянти непрямої дії (фенілін); діпірідамола 2-3 мг/кг/доб 2-3 міс; пентоксифілін – 5-10 мг/кг/доб.

Антигомотоксична терапія проводиться в комплексі з алопатичними фармпрепаратами.

Базисна антигомотоксична терапія:

- дренажні засоби: Галіум-Хеель, Лімфоміозот;
- протизапальні засоби: Траумель С;
- для санації слизових: Мукоза композитум;
- при патології серця: Кор суіс композитум Н.

Додаткова антигомотоксична терапія:

- біокаталізатори: Коензим композитум, Убіхінон композитум;
- антигомотоксична терапія супутніх захворювань.

Оскільки у хворих ДЗСТ, зокрема СЧВ, виникають глибокі патологічні зміни різних органів та систем на рівні фази дегенерації клітинних структур (прогресивна вікаріація), тому антигомотоксичну терапію рекомендовано починати з призначення дренажного препарату Галіум-Хеель, котрий досить ефективно дренує матрикс враженої сполучної тканини та клітин різних органів і систем, спричиняє протизапальний, дезінтоксикаційний, антиоксидантний, метаболічний та імуномодулюючий ефекти, тим самим потенціюючи патогенетичну терапію основного захворювання, та регулює діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем.

Після 10-14 денного курсу застосування дренажного АГТП Галіум-Хеель рекомендують призначати основні (базисні органотропні) АГТП: Траумель С, Мукоза композитум, Кор суїс композитум Н. Траумель С на рівні з базисними алопатичними засобами підсилює протизапальну дію на вражену шкіру, опорно-руховий апарат. Мукоза композитум підтримує бар'єрні функції слизових оболонок організму та спричиняє на них комплексну фармакотерапевтичну дію: репаративну (антиерозивну, противиразкову), протизапальну та дезінтоксикаційну, дренажну на матрикс слизових оболонок та ін.

Кор суїс композитум Н корегує супутні ураження серця та судин і чинить основну дію: кардіорегенеруючу, кардіотрофічну, ангіопротекторну (капіляропротекторну) та антиаритмічну. Для розблокування ферментативних систем призначають комплексні біологічні каталізатори – Убіхінон композитум або Коензим композитум. При супутніх захворюваннях ЛОР-органів та/або гепатобіліарної системи, додатково після двотижневого курсу призначення дренажного АГТП Галіум-Хеель можна підключити інші дренажні препарати – Лімфоміозот та/або Хепель відповідно.

7.4. Лікування дерматоміозиту

Препаратами вибору при лікуванні дерматоміозиту є кортикостероїдні гормони (преднізолон, метипред, солюмедрол) в індивідуальній добовій дозі, підібраній в залежності від гостроти, активності та тривалості хвороби, ступеню периферичної чи органної недостатності та (в добовій дозі 0,5-1 мг/кг до 1,5 мг/кг по преднізолону) ускладнень. При міопатичному кризі або максимальному ступені активності хвороби використовують пульс-терапію кортикостероїдами. Прийом гормонів рекомендують на протязі тривалого часу – 3-5 років і більше. При ускладненнях стероїдної терапії та виникненні стероїдорезистентності використовують цитостатики (ЦС), серед яких препарат вибору – метотрексат (перорально по 5-7 мг на тиждень 2 доби підряд або

парентерально від 10 до 50 мг 1 раз). Ефект настає через 6-12 міс. від початку лікування.

За останні роки в лікуванні ДМ у тяжкохворих, рефрактерних до глюкокортикостероїдів та цитостатиків, використовують циклоспорин А (сандіmun і сандіmun-неорал). При неефективності вказаної терапії та/або суттєвих імунологічних, ферментних та метаболічних зсувах використовують плазмаферез в поєднанні з глюкокортикостероїдами та цитостатиками (2-3 сеанси плазмафереза на тиждень). В симптоматичній терапії застосовують вазодилататори, антиагреганти (теонікол, курантил, тиклід), препарати метаболічної дії (антиоксиданти, вітаміни групи В, С, глютамінова кислота), антациди (алмагель, маалокс). При кальцинатах застосовують двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцетної кислоти, ксидіфон, колхіцин. При зменшенні активності процесу призначають ЛФК, щадний масаж.

Антигомотоксична терапія

Базисна антигомотоксична терапія:

- дренажні засоби: Галіум-Хеель та ін.;
- протизапальні засоби: Траумель С.

Додаткова антигомотоксична терапія:

- біокаталізатори: Коензим композитум або Убіхінон композитум;
- антигомотоксична терапія супутніх станів.

Дренажні АГТП: перші 10-14 днів Галіум-Хеель, при необхідності можна додати Лімфоміозот (наявність лімфоаденопатії).

Базисні АГТП: Траумель С (зменшує активність запалення шкіри й опорно-рухового апарату, спричиняє анальгезуючу дію); Мукоза композитум (підтримує бар'єрні функції слизових оболонок організму).

Також застосовують за показаанням Енгістол (протівірусний), Ехінацея композитум С (неспецифічна антибактеріальна дія, універсальний імуномодулятор), Кор суїс композитум Н (кардіорегенеруюча, кардіотрофічна,

капіляропротекторна дія), Хепель (активізує дезінтоксикаційну функцію печінки).

Біокаталізатори: Убіхінон композитум або Коензим композитум курсом №10-15 в/м згідно табл. 3 (регулюють діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем, зменшують побічну дію агресивної алопатичної терапії).

7.5. Лікування склеродермії

Лікування склеродермії повинно проводитися в умовах стаціонару, та бути спрямованим на ліквідацію локального й системного імунного запалення, нормалізацію мікроциркуляції та інших судинних розладів, пригнічення процесів фіброзування та надлишкового утворення колагену, відновлення порушених функцій організму.

Режим визначається функціональним станом різних органів та систем. Показана дієта з вмістом поліненасичених жирних кислот при враженні серця, нирок та шлунково-кишкового тракту. Як і при інших ДЗСТ, проводиться відповідна її корекція.

Необхідно раціональне застосування протизапальних, антифіброзних, судинних, симптоматичних засобів.

Протизапальна терапія СД призначається на ранніх фазах захворювання при максимальному ступені активності й включає НПЗП (ортофен, індометацин, піроксикам та ін.), за явних клініко-лабораторних ознак запалення призначають глюкокортикостероїди (преднізолон, метипред).

Амінохінолонові препарати (делагіл, плаквеніл), що сповільнюють вивільнення інтерлейкіну-1 та володіють слабкою антипроліферативною дією, обмежують вогнище запалення, володіють також антипаразитарними, противірусними, фотопротективними, антиоксидантними, антиагрегантними, гіполіпідемічними й анальгетичними властивостями. Необхідно враховувати особливості фармакодинаміки даної групи препаратів. Ефект від їх

застосування проявляється лише через 1-3 місяці. При ССД с високою імунологічною активністю поряд з глюкокортикостероїдами застосовують також цитостатики (метотрексат і азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А) в малих дозах.

Базисні протифібротичні (антифіброзні) препарати: купреніл (Д-пеніциламін), унітіол, дуїцифон та ін., які сповільнюють надлишкове фіброзування й прискорюють розпад колагену. Застосування купренілу показано при ССД й глибокій чи поширеній вогнищевій СД. Купреніл зазвичай комбінують з кортикостероїдами.

Поза активною стадією захворювання при остеоартрозі на фоні ОСД показане призначення *хондропротекторів* (румалон, остеохондрин, структум та ін.).

Принципово важливо при лікуванні СД призначення препаратів, що покращують мікроциркуляцію: вазодилітаторів (антагоністів кальцію, препаратів нікотинової кислоти), дезагрегантів (курантіл, трентал), ангіопротекторів (реополіглюкін, тиклопідин), засобів, що зміцнюють судинну стінку (ескузан, венорутон, троксезазин, кверцетин, вінпоцетин), антигіпоксантив (актовегін та ін.), при необхідності – антикоагулянтів.

Проводиться симптоматична терапія: гастропротектори, ферменти, прокінетики, вегетотропні препарати та ін. Місцево: аплікації розчину діметилсульфоксиду з мазями, що містять НПЗП, лідаза у вигляді курсів п/ш ін'єкцій або за допомогою електрофорезу. При стиханні активності процесу – ЛФК, щадний масаж.

Антигомотоксична терапія

Базисна антигомотоксична терапія:

- дренажні засоби: Галіум-Хеель та ін.;
- протизапальні засоби: Траумель С.

Додаткова антигомотоксична терапія:

- біокаталізатори: Коензим композитум, Убіхінон композитум;

- антигомотоксична терапія супутніх станів.

Дренажні АГТП: перші 10-14 днів Галіум-Хеель, потім, за показаннями – Лімфоміозот та/або Хепель (при наявності хронічних вогнищ з боку ЛОР-органів та/або гепатобіліарної системи відповідно).

Допоміжні етіотропні АГТП: Енгістол (при наявності в якості першопричини вірусної інфекції), Ехінацея композитум С (при наявності вогнищ бактеріальної інфекції).

Базисні АГТП: Траумель С при всіх формах захворювання; Цель Т, Дискус композитум при враженні периартикулярної тканини, остеолізі нігтьових фаланг, супутній дисплазії опорно-рухового апарату (протизапальна, анальгезуюча, регенеруюча, хондропротективна дія).

Симптоматичні АГТП: при супутній патології шлунково-кишкового тракту – Мукоза композитум і Нукс воміка-Гомаккорд (протизапальна, спазмолітична, репаративна, дезінтоксикаційна й одночасно дренуюча матрикс слизових оболонок дія).

Кор суїс композитум Н – при супутньому враженні серця й судин (кардіотрофічна, кардіорегенеруюча, ангіопротективна, капіляропротективна, антиаритмічна дія).

Біокаталізатори: Убіхінон композитум або Коензим композитум – потенціюють дію базисних препаратів, прискорюють клінічне покращення стану, подовжують період стійкої ремісії шляхом регуляції діяльності заблокованих ферментних систем лимонної кислоти й неспецифічних каталізаторів.

7.6. Лікування реактивних артритів

Згідно «Протоколам діагностики та лікування хвороб кистково-м'язової системи та сполучної тканини у дітей» (Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. №362). Терапія реактивних артритів у дітей включає:

- Антибактеріальну терапію (пеніциліни, макроліди, дітям старшого віку – фторхінолони).

- Нестероїдні протизапальні засоби (діклофенак натрію, індометацин, ібупрофен, німесулід).
- Антигістамінні препарати.
- Фізичні методи, місцево – мазі (індометацинова, вольтаренова, ібупрофенова), діклофенак-гель, тощо.

Антигомотоксична терапія проводиться на фоні основного захворювання.

Базисна антигомотоксична терапія:

- антигомотоксична терапія основного захворювання;
- дренажні: Лімфоміозот та ін.;
- протизапальні: Траумель С.

Додаткова антигомотоксична терапія:

- протиінфекційні: Енгістол, Ехінацея композитум С;
- антигомотоксична терапія супутніх станів.

Дренажні АГТП: Лімфоміозот (при інфекції носоглотки й мигдаликів).

Дренажні препарати органоспрямованої дії: Нукс воміка-Гомаккорд та Мукоза композитум (при інфекціях кишкового та сечового трактів).

Спеціальні АГТП етіотропної спрямованості: Ангін-Хеель С (ангіна, загострення хронічного тонзиліту), Енгістол, Грип-Хеель (ОРВІ, грип, герпетичні інфекції), Ехінацея композитум С (бактеріальні й вірусні інфекції).

Базисні АГТП при захворюваннях опорно-рухового апарату (ОРА): Траумель С, Цель Т.

Біокаталізатори: Коензим композитум курсом №5-10 в/м згідно табл. 3.

Таким чином, в дитячій ревматології такі антигомотоксичні препарати, як Траумель С, Цель Т, Дискус композитум, слід розглядати в якості базисних, їх застосовують на тлі дренажних засобів загальної й органоспецифічної дії. Поряд з ними широко використовують протиінфекційні, імуномодельючі препарати та біокаталізатори.

ВИСНОВОК

Патологія кістково-м'язової системи та сполучної тканини, як у дорослих, так і у дітей в останні роки в кардіоревматології має особливо актуальне значення. Дана група захворювань суттєво впливає на стан захворюваності населення і особливо небезпечна своїми грізними ускладненнями, що призводять до ранньої інвалідизації дітей. Серед хвороб кістково-м'язової системи особливе місце займають артропатії, які можуть проявлятися у вигляді реактивного артрити, ревматоїдного артрити або артритів на фоні інших ДЗСТ (СЧВ, ССД, ДМ). Відомі традиційні фармпрепарати при лікуванні перерахованої групи захворювань, за умови тривалого їх призначення мають ряд негативних впливів на організм людини, тим паче дитини.

В процесі пошуку безпечних нетрадиційних комплексних схем терапії артропатій різноманітного генезу нами використовувались АГТП при лікуванні РеА та ЮРА. Це були препарати базисної дії та біокаталізатори, за показаннями – спеціальні АГТП (етіотропної та органонаправленої дії).

Антигомотоксичні препарати Лімфоміозот, Галіум-Хеель, Траумель С та Ехінацея композитум С в комплексному лікуванні РеА та ЮРА мають достатньо активну протизапальну, імуномодулюючу та дезінтоксикаційну дію, а також дренують лімфу, матрикс та клітини.

Комбіноване застосування антигомотоксичних препаратів Лімфоміозот, Галіум-Хеель, Траумель С, Цель Т і Дискус композитум в терапії ЮРА й артритів на фоні інших ДЗСТ сприяє більш швидкій позитивній динаміці запального процесу, зменшенню проявів остеопорозу та чинить стабілізуючий клінічний ефект.

Терапія АГТП характеризується м'якою фізіологічною дією на організм дитини і в комплексному застосуванні с фармпрепаратами нівелює їх негативні прояви.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бережной В.В., Марушко Т.В., Орлюк И.Б., Уніч Н.К., Курило Л.В., Корнева В.В., Гляделова Н.П. Опыт использования антигомотоксических препаратов в комплексном лечении реактивных артритов у детей // Біологічна терапія. – 2002. – №4. – С. 15-19.
2. Бережной В.В., Марушко Т.В., Орлюк И.Б. Антигомотоксическая терапия в детской ревматологии. В кн.: Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (Справочное пособие для врачей) / Під ред. С.П. Кривопуста, Б.К. Шамугія. – К.:Книга Плюс, 2005. – С. 88-99.
3. Детская ревматология / Під ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженової: Руководство для врачей. – М.:Медицина. – 2002. – 336 с.
4. Дудченко Л.Ш. Гомотоксикология и антигомотоксическая терапия в современной медицине // Тавричний медико-біологічний вісник. – 2005. – Т.8. – №2. – С. 100-104.
5. Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей. Протокол діагностики та лікування гострої ревматичної лихоманки у дітей (Додаток 1.1): Наказ МОЗ України від 19.07.2007 р. №362.
6. Протокол діагностики та лікування хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у дітей (Додаток 1.18): Наказ МОЗ України від 19.07.2007 р. №362.
7. Комплексные антигомотоксические препараты // Науково-інформаційний відділ фірми «Каскад-Медикал» – ексклюзивного представника фірми «Neel» в Україні. – К., 2004. – 279 с.
8. Прохоров Е.В., Бережной В.В., Марушко Ю.В., Марушко Т.В., Челпан Л.Л. Суставной синдром в практике педиатра. – Донецьк, 2006. – 146 с.

9. Сучасні аспекти терапії ревматоїдного артрити у дітей / Під ред. В.В.Бережного, Т.В.Марушко, І.Б.Орлюк, Ю.В.Марушко: Методичні рекомендації. – Київ. – 2003. – 32 с.