Здоров'я України
Здоров'я нації — добробут держави
ISSN 2412-4451
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 17 (438) вересень 2018 р.
Передплатний індекс 35272
www.health-ua.com

Доктор медицинских наук, профессор ***Юрий Степанов***

Практическая гастроэнтерология сегодня: возможности новых методов и перспективы развития

Читайте в рубриці ***Гастроентерологія*** *на сторінці* **39**

Доктор медичних наук, професор ***Світлана Сміян***

Запальні й дегенеративні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба

Читайте на сторінці **60**

Академик НАМН Украины ***Исаак Трахтенберг***

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

Читайте на сторінці **70**

НОМІГРЕН БОСНАЛЕК®

Легендарний експерт в лікуванні мігрені!

Якщо мігрень? – НОМІГРЕН!
Ефективний в будь-якій стадії!

Патогенетично обумовлений ефект у лікуванні мігрені незалежно від фази

Оптимальний профіль безпеки

Ефективний* при кластерному головному болю

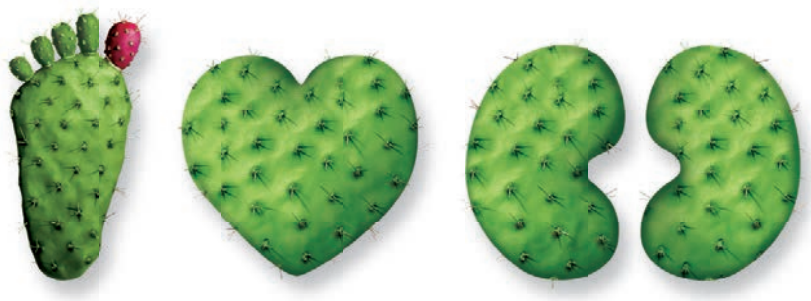
Інформація про рецептурний лікарський засіб призначена для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях симпозіумах з медичної тематики. **РП №: UA/2791/01/01. Склад:** 1 таблетка містить: ерготаміну тартрату 0,75 мг, меклоксаміну цитрату 20 мг, камілофіну гідрохлориду 25 мг, пропіфеназону 200 мг, кофеїну 80 мг. **Допоміжні речовини:** лактоза моногідрат та інші. **Показання:** запобігання або припинення судинного головного болю (мігрень, кластерний головний біль): мігрень: припинення нападу болю; кластерний головний біль: припинення та короткочасна профілактика. Лікарський засіб має побічні ефекти, перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. **Виробник:** Босналек д.д., Боснія і Герцеговина. **Форма випуску:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою № 10 у тубі, по 1 тубі в картонній коробці. * Інструкція до медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою: вул. Пимоненко, 13, м. Київ, 04050; тел. +38 (044) 594 70 00, office@bosnalijek.com.ua
2-03-NOMIGREN-0218

BOSNALIJEK

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Симптоматична гіперурикемія[1]*



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 19.03.2018 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.[1]

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпечність лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

Виробник. Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтесь до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №506 від 19.03.2018 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02

Аденурік ® є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan

UA_Adn_04_2018_V1_Print. Дата затвердження до друку: 08.06.2018

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Хронічна хвороба нирок і гіперурикемія: можливості уратзнижувальної терапії

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є ключовим фактором несприятливого прогнозу багатьох неінфекційних патологій, зокрема кардіоваскулярних захворювань і цукрового діабету. Небезпека ХХН пояснюється не лише прогресуванням хвороби нирок до термінальної стадії, а й ускладненнями внаслідок ниркової недостатності та підвищеного ризику судинних подій. Захворюваність і смертність, зумовлені ХХН, можна попередити шляхом раннього виявлення та призначення ефективної терапії, спрямованої на сповільнення подальшого погіршення ниркової дисфункції та профілактику її ускладнень. Останніми роками все більше уваги привертає підвищений рівень сечової кислоти (СК) в крові (гіперурикемія) як фактор ризику розвитку та прогресування ХХН.

Сечова кислота – це слабка органічна кислота, яка у фізіологічних умовах представлена переважно у вигляді натрієвої солі. У вищих приматів СК є кінцевим продуктом метаболізму зайвих пуринових нуклеотидів. На відміну від інших ссавців у людини відсутній фермент уриказа, що перетворює СК на алантоїн. Корисні ефекти СК, як-от здатність зв'язувати шкідливі вільні радикали, може мати еволюційні переваги. З іншого боку, підвищені рівні СК можуть призводити до кристалізації уратів і до розвитку асоційованих ускладнень, зокрема сечокам'яної хвороби та подагри. Також з'являється все більше доказів того, що гіперурикемія негативно впливає на стан кардіоваскулярної системи та нирок незалежно від утворення кристалів [1].

Взаємозв'язок між гіперурикемією та ХХН

У пацієнтів з ХХН зазвичай спостерігається підвищення рівнів СК в крові. На користь того, що гіперурикемія є причиною, а не наслідком ХХН, свідчить такий факт: після поправки на вік, стать, артеріальний тиск, діабет та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) сироватковий рівень СК >7,2 мг/дл асоціюється з потовщенням стінок і гіалінозом ниркових артерій [1].

У доклінічних дослідженнях було встановлено, що гіперурикемія спричиняє ушкодження нирок шляхом множинних кристалнезалежних механізмів, які включають вазоконстрикцію ниркових артерій унаслідок ендотеліальної дисфункції, запалення й активації ренін-ангіотензинової системи (рис.). Гіперурикемія також супроводжується артеріолопатією, тубулоінтерстиційним фіброзом і запаленням паренхіми нирок.

Дані більшості епідеміологічних досліджень вказують на те, що СК є важливим незалежним фактором розвитку і прогресування ХХН як у хворих на діабет, так і в пацієнтів без діабету. Негативний вплив гіперурикемії на нирки є більш вираженим у країнах західного світу порівняно зі східними державами, ймовірно, через особливості харчування [1].

Крім ХХН, гіперурикемія також може призводити до гострого ушкодження нирок (ГУН). У популяційному дослідженні за участю понад 11 тис. пацієнтів сироваткова концентрація СК >5,0 мг/дл незалежно асоціювалася з ризиком госпіталізації з приводу ГУН. З кожним підвищенням рівня СК на 1 мг/дл понад 5 мг/дл ризик ГУН збільшувався на 16% [1].

Ефекти зниження рівнів СК

Гіперурикемія є важливим фактором ризику прогресування ниркової дисфункції, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому і цукрового діабету, тому зниження рівнів СК є раціональною профілактичною і терапевтичною стратегією. Найбільш застосовуваними уратзнижувальними препаратами сьогодні є алопуринол і фебуксостат.

У серії невеликих досліджень вивчали вплив інгібітора ксантиноксидази алопуринолу на ниркову функцію. Метааналіз цих досліджень надав неоднозначні результати. У пацієнтів з ХХН та в осіб без ХХН на момент включення СК-знижувальна терапія не впливала на ШКФ порівняно з контролем у 5 дослідженнях (n=346), але в 3 дослідженнях (n=130) попереджувала підвищення сироваткового рівня креатиніну. В іншому метааналізі 19 рандомізованих досліджень за участю пацієнтів із ХХН 3-5 стадії лікування алопуринолом асоціювалося зі зниженням рівнів СК і артеріального тиску, а також з вищою ШКФ порівняно з контролем. Утім, в обох метааналізах мала місце значна гетерогенність досліджень стосовно дизайну, тривалості спостереження і препаратів порівняння [1].

Фебуксостат – сучасний непуриновий селективний інгібітор ксантиноксидази. Препарат схвалений для лікування хронічної гіперурикемії у пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються відкладанням уратних кристалів, зокрема за наявності в анамнезі тофусів та/або подагричного артриту. Метааналіз 15 рандомізованих контрольованих досліджень (загалом 7245 пацієнтів) показав, що серед 5 уратзнижувальних препаратів (алопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглогліказа та пробенецид) найкращі профілі ефективності та безпеки має фебуксостат [2].

Фебуксотат метаболізується переважно в печінці шляхом глюкуронування, і лише 1-6% прийнятої дози екскретується в незміненому вигляді нирками. Завдяки цьому ШКФ практично не впливає не фармакокінетику препарату, що дозволяє безпечно застосовувати його в пацієнтів з низькою ШКФ.

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні FEATHER вивчали здатність фебуксостату сповільнювати прогресування ХХН [3]. Дорослих пацієнтів (n=467) з ХХН 3 стадії (ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м^2) та безсимптомною гіперурикемією (СК 7,1-10,0 мг/дл) розподілили 1:1 для прийому фебуксостату або плацебо протягом 108 тиж. Первинною кінцевою точкою були річні зміни ШКФ. Крім того, визначали зміни ШКФ та сироваткових рівнів СК після 24, 48, 72 та 108 тиж лікування.

Уже після 4 тиж лікування сироваткові концентрації СК в групі фебуксостату зменшилися до 6,0 мг/дл з подальшим зниженням до 4,2 мг/дл після 12 тиж і збереженням цього рівня до завершення спостереження. Концентрації СК знизилися до ≤6,0 мг/мл принаймні один раз протягом дослідження в 96,8% пацієнтів групи фебуксостату та у 18,5% хворих групи плацебо.

Середньорічна динаміка ШКФ становила +0,23±4,48 мл/хв/1,73 м^2 у групі фебуксостату та -0,47±4,48 мл/хв/1,73 м^2 у групі плацебо. Аналіз підгруп показав, що перевага фебуксостату щодо підтримання ШКФ найбільше проявлялася у пацієнтів без протеїнурії (різниця 1,79; p=0,005) та у хворих із сироватковою концентрацією креатиніну, нижчою за середню (різниця 1,76; p=0,009). Частота подагричного артриту була значно нижчою в групі фебуксостату порівняно з відповідним показником у групі плацебо (0,91 vs 5,86%; p=0,007). Додатковим корисним ефектом фебуксостату стало зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску відповідно на 1,2 та 3,3 мм рт. ст. порівняно з плацебо.

Загальна частота небажаних подій у дослідженні FEATHER була низькою і зіставною в обох групах лікування. Абсолютна кількість таких подій, як зниження ШКФ, прояви гіперчутливості (наприклад, висип), печінкова дисфункція, кардіоваскулярні розлади (зокрема, інфаркт міокарда) та інсульт, була нижчою в групі фебуксостату. Варто зауважити, що протягом всіх 108 тиж лікування не спостерігали жодних небажаних подій, специфічних для фебуксостату.

Нещодавно у Мюнхені (Німеччина) на конгресі Європейського товариства кардіології (ESC) були представлені результати дослідження FREED, у якому вивчалася здатність фебуксостату попереджувати ниркові та судинні події [4]. Пацієнтів (n=1070) з гіперурикемією (СК >7-9 мг/дл) і наявними факторами цереброваскулярного, кардіоваскулярного або ниркового ризику (наприклад, діабет, артеріальна гіпертензія, ниркова дисфункція і т. ін.) рандомізували 1:1 для прийому фебуксостату або традиційної терапії на додаток до модифікації способу життя. Початкова доза фебуксостату становила 10 мг/добу; за умови переносимості її можна було підвищувати до 40 мг/добу. У групі традиційної терапії для зниження рівнів СК застосовували алопуринол 100 мг. Загальна тривалість лікування дорівнювала 36 міс.

Первинна кінцева точка, яка складалася з усіх випадків церебральних, кардіоваскулярних, ниркових подій та смерті з будь-яких причин, була відзначена у 23% пацієнтів групи фебуксостату порівняно з 29% в групі без фебуксостату, що відповідає статистично значимому зниженню ризику на 25%.

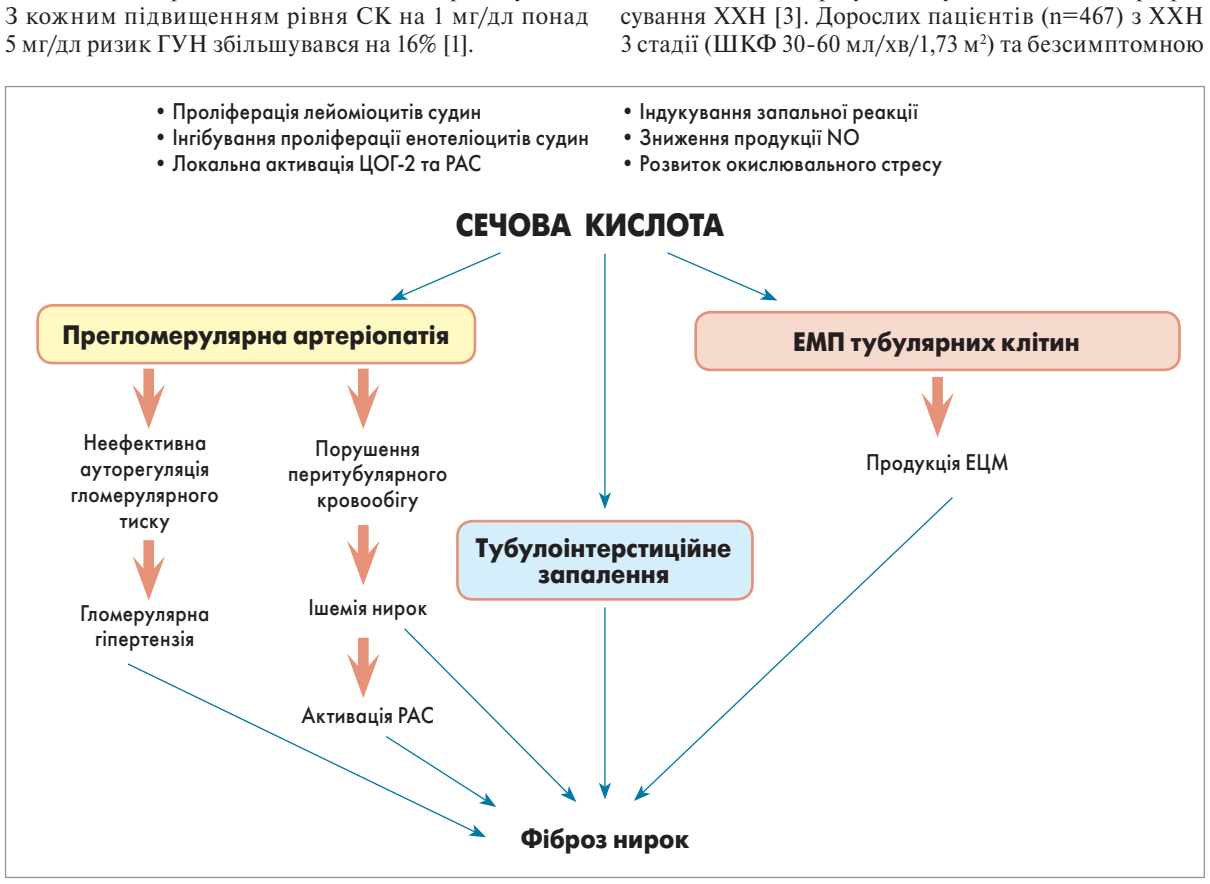


Рис. Потенційні механізми СК-індукованої хвороби нирок

Примітки: ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; РАС – ренін-ангіотензинова система; ЕМП – епітеліально-мезенхімальний перехід; ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс.

Хронічна хвороба нирок вважається глобальною проблемою охорони здоров'я, що потребує нових ефективних стратегій ведення. З огляду на продемонстрований взаємозв'язок між гіперурикемією та ХХН перспективним напрямом профілактики та лікування хвороби нирок у пацієнтів з підвищеними сироватковими рівнями СК є уратзнижувальна терапія. Найсучасніші дані, отримані у дослідженнях FEATHER та FREED, свідчать, що застосування з цією метою фебуксостату може не лише сповільнювати зниження ниркової функції, а й забезпечувати захисний ефект щодо розвитку позаниркових судинних ускладнень.

Література

1. Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy. Adv Ther. 2015; 32: 1177-1191.
2. Li S., Yang H., Guo Y. et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2016; 6: 33082.
3. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2018 Aug 31. pii: S0272-6386(18)30834-5 [Epub ahead of print].
4. Kojima S. et al. Hot Line Session 4. Presented at: European Society of Cardiology Congress; Aug. 25-29, 2018; Munich.

Підготував ***Олексій Терещенко***

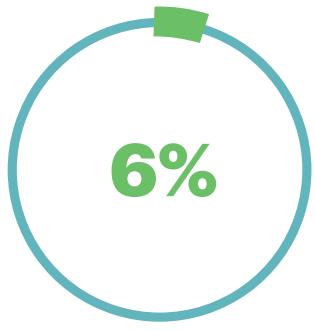
АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ

амоксицилін + клавуланова кислота

Диспергровані таблетки з біодоступністю, співвідносною з ін'єкційною формою*[2,4]

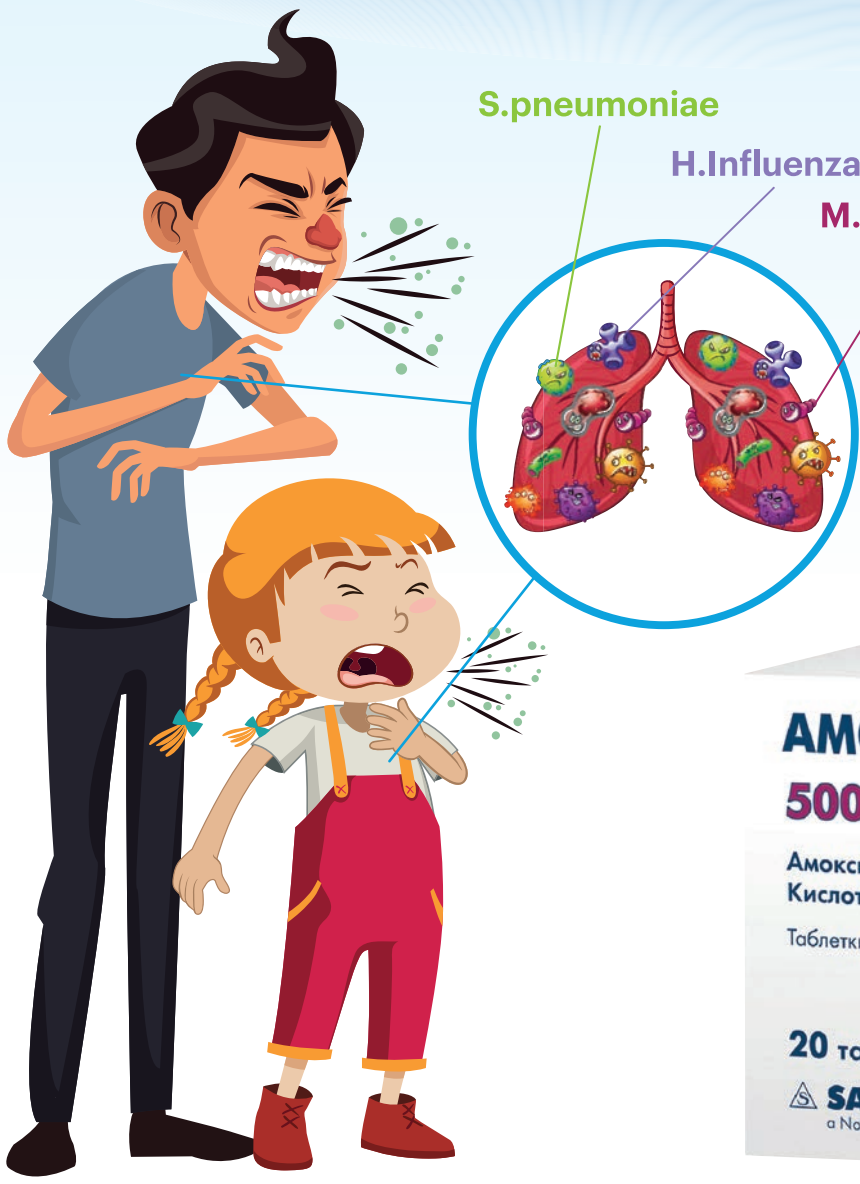
Таблетки, що диспергуються[1]

Висока біодоступність[4]



Низький ризик виникнення діареї[3]

Подолання інфекції ефектом ін'єкції[2,4]



*Мається на увазі співвідносна ін'єкційній формі біодоступність диспергованих таблеток амоксициліну клавуланової кислоти, яка становить 96,5%.
Згідно наказів МОЗ України № 85 від 11.02.2016; №19 від 13.01.2005; №128 від 19.03.2007; № 181 від 21.04.2015 р.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ. 2. Kristi M. Kuper, Intravenous to Oral Therapy Conversion, 2008. 3. И. А. Гучев, Р. С. Козлов. Пульмонология. 2008; 2. 4. HU Guoxin, Journal of Huazhong University of Science and Technolog, 22 (3): 224-227, 2002.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Категорія відпуску. За рецептом. РП UA/3011/04/01, UA/3011/04/02. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-09-АМВ-АИГ-0718.

SANDOZ A Novartis Division

Острый бактериальный риносинусит: дифференциальная диагностика и стандарты терапии

Острый риносинусит (ОРС) – одно из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей. В действующем клиническом руководстве «Острый риносинусит» (утверждено приказом МЗ Украины от 11.02.2016 № 85) указано, что ОРС не является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), это ее проявление. Вместе с тем ОРС может стать причиной достаточно серьезных осложнений, поэтому своевременная диагностика и этиотропная терапия острого бактериального риносинусита (ОБРС) имеют большое значение.

ОРС – одно из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей. Ежегодно в европейских странах ОРС переносят 6-15% населения, в США данное заболевание диагностируется у 31 млн пациентов. При этом синуситы занимают 5-е место среди причин выписки антибактериальных средств (Федин А.В., Баранова Н.И. и соавт., 2014; Бойкова Н.Э., Рыбалкин С.В., 2016). Столь высокая распространенность ОРС, все еще частые диагностические ошибки на первичном приеме и связанное с этим избыточное назначение антибиотиков обусловливают необходимость выработки унифицированного подхода, который позволил бы врачам разных специальностей (терапевтам, педиатрам, аллергологам, семейным врачам и т. д.) корректно проводить диагностику и лечение пациентов с данной патологией.

Ведущим звеном патогенеза ОРС является воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. В зависимости от этиологии и патофизиологических особенностей процесса различают вирусный, поствирусный ОРС и ОБРС. Вирусная инфекция, повреждая эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей, запускает воспалительную реакцию с развитием эпителиита. Продолжительность вирусного ОРС не превышает 3-4 дней, после чего респираторные вирусы как этиологический фактор теряют значимость и у части пациентов наступает выздоровление. При сохраняющихся симптомах следует задуматься о поствирусном ОРС.

Критериями поствирусного ОРС являются ухудшение типичных симптомов после 5-го дня от начала заболевания или стойкое сохранение симптомов до 10-го дня от начала заболевания с продолжительностью от 5-10 дней до 12 нед (Попович В.И., 2016).

У части пациентов с поствирусным ОРС нарастающий отек слизистой оболочки носа усиливает функциональную недостаточность соустий носовых пазух и приводит к их полной блокаде. Ранее нарушенный в условиях воспаления мукоцилиарный транспорт вследствие блокады соустья полностью останавливается, нарушаются местные механизмы иммунной защиты слизистой оболочки, происходит патогенизация сапрофитной флоры – ключевое звено патогенеза ОБРС.

К наиболее распространенным возбудителям ОБРС относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. В структуре заболеваемости ведущая роль принадлежит *S. pneumoniae* (42% случаев), 2-е место занимает *H. influenzae* (29-47%), 3-е – *M. catarrhalis* (22%) и ассоциация *S. aureus* + энтеробактерии (10% случаев). Атипичные возбудители значимой роли не играют (Попович В.И. 2016).

Признаки ОРС независимо от этиологии схожи (табл.), что может приводить к диагностическим ошибкам. С диагностикой вирусного ОРС, как правило, не возникает затруднений, поскольку пациент может четко указать на недавнее острое начало болезни. Однако с дифференциальной диагностикой небактериального поствирусного ОРС и ОБРС бывают определенные сложности.

Для диагностики ОРС необходимо наличие не менее 2 больших или 1 большого и как минимум 2 малых симптомов. Диагноз устанавливается только на основании клинических данных (жалоб пациента, анамнеза, симптомов заболевания, данных врачебного осмотра и субъективной оценки пациентом тяжести своего состояния. Таким образом, учитывая схожесть клинической картины, ключевыми признаками для дифференциальной диагностики поствирусного ОРС и ОБРС выступают тяжесть состояния пациента и анамнез заболевания.

Таблица. **Опорные диагностические критерии ОРС**

Большие симптомы	Малые симптомы
• Боль или чувство распирания в проекции пораженной пазухи • Нарушение носового дыхания • Стекание выделений по задней стенке глотки • Нарушение обоняния • Слизисто-гнойные выделения из носа • Лихорадка	• Головная боль • Утомляемость • Неприятный запах изо рта (халитоз) • Зубная боль • Кашель • Боль / чувство заложенности или переполнения в ухе

Развитие бактериального воспаления в ранее поврежденной слизистой оболочке усугубляет воспалительный процесс, который распространяется за пределы покровного эпителия (эпителиит) и поражает практически все слои слизистой (мукозит). Поэтому для ОБРС характерны значительная локальная боль в проекции пораженной пазухи (преимущественно односторонняя), наличие выделений (прозрачных или гнойных) из носа, среднетяжелое или тяжелое течение заболевания. Нужно отметить, что ОБРС не имеет патогномоничных симптомов, наличие гнойного отделяемого не может быть однозначным свидетельством в пользу бактериального воспаления. Желтое или желто-зеленое окрашивание гнойного отделяемого обусловлено наличием тканевого детрита, живых или погибших микробных тел и лейкоцитарной миелопероксидазы, из-за которой отделяемое окрашивается в зеленый цвет (Попович В.И., 2016). Из этого следует, что, ориентируясь только на гнойный характер отделяемого из полости носа, легко допустить ошибку.

Важными признаками ОБРС являются ухудшение состояния пациента после 5-го дня от начала заболевания (особенно после предшествовавшего улучшения симптоматики) и/или стойкое сохранение симптомов на протяжении ≥10 дней от начала заболевания. Тщательно собранный анамнез позволяет дифференцировать небактериальный поствирусный ОРС от ОБРС.

Диагноз ОБРС может быть установлен при наличии не менее 3 клинических признаков из перечисленных ниже:

- выделения из полости носа (преимущественно с одной стороны), наличие слизистых или гнойных выделений в полости носа;
- значительная локальная боль (преимущественно односторонняя);
- лихорадка >38 °С;
- двухфазное течение заболевания (ухудшение после предшествующего улучшения состояния).

Несмотря на то что всего у 2-8% пациентов с ОРВИ и вирусным ОРС развивается ОБРС, эта форма заболевания является наиболее тяжелой и связана с риском риногенных осложнений (орбитальных, внутричерепных, костных) и хронизации воспалительного процесса. Современные методы диагностики и лечения ОБРС постоянно совершенствуются, однако число больных хроническим риносинуситом не уменьшается, как этого следовало бы ожидать, а напротив, возрастает (Федин А.В., Баранова Н.И. и соавт., 2014). Данный факт еще раз подтверждает необходимость унифицированного подхода к диагностике и лечению ОБРС.

В 2016 г. приказом МЗ Украины от 11.02.2016 № 85 было утверждено клиническое руководство по ведению ОРС. В соответствии с действующими рекомендациями в рутинных случаях диагностики ОРС (в том числе ОБРС) не требуются рентгенография, пункция околоносовых пазух, компьютерная или магнитно-резонансная томография, анализ крови, выделение бактериального возбудителя. Диагноз может быть установлен только исходя из жалоб, анамнеза и осмотра пациента, после чего следует назначить соответствующее лечение.

Дополнительные обследования проводятся только в случае рецидивирующего или нетипичного течения ОРС, а также при подозрении на наличие осложнений.

Симптомы осложнений ОБРС, требующие неотложной госпитализации пациента:

- периорбитальный отек / эритема;
- смещение глазного яблока;
- двоение в глазах;
- офтальмоплегия;
- снижение остроты зрения;
- выраженная одно- или двусторонняя головная боль;
- фронтальный отек;
- менингеальные знаки;
- неврологические симптомы;
- потеря сознания.

Целью лечения ОБРС является эрадикация инфекции в очаге воспаления, для чего используются антибактериальные препараты. Антибиотики должны быть назначены только при наличии признаков, указывающих на бактериальную инфекцию. На сегодня амоксициллин/клавулановая кислота остается препаратом первой линии для лечения ОБРС в рутинной практике, поскольку проявляет антимикробную активность в отношении всех ключевых возбудителей ОБРС. Введение в клиническую практику конъюгированной пневмококковой вакцины способствовало уменьшению числа случаев ОБРС, вызванных пневмококком, и росту заболеваемости, ассоциированной с *H. influenzae*, продуцирующим β-лактамазу. Помимо гемофильной палочки, вырабатывать β-лактамазы способны *M. catarrhalis*, *S. aureus*, энтеробактерии, что диктует необходимость применения защищенного амоксициллина.

В апреле были опубликованы результаты исследования антибиотикорезистентности респираторных патогенов SOAR, в котором Украина принимает участие с 2009 г. В обновленных результатах за период 2014-2016 гг. были проанализированы штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на чувствительность к основным классам антибиотиков – цефалоспоринам, пенициллинам, макролидам, хинолонам и другим препаратам (бисептолу).

Исследуемые штаммы *S. pneumonia*, выделенные у детей (35,4%), взрослых (50,3%) и лиц пожилого возраста (14,4%), сохраняли высокую чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте (97%), которая при увеличении дозы антибиотика возрастала до 100%. Чувствительность *H. influenzae* к данному антибиотику в Украине сохраняется на уровне 100%.

Эти результаты подтверждают возможность эффективного использования амоксциллина/клавулановой кислоты в качестве препарата выбора для лечения ОБРС, что соответствует национальным рекомендациям.

Амоксиклав® – европейский препарат амоксициллина/клавулановой кислоты, представленный на украинском рынке компанией «Sandoz Україна». Этот антибиотик хорошо знаком медицинским специалистам, благодаря высокой эффективности и удобной лекарственной форме он успел завоевать расположение и врачей, и пациентов. Диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб обеспечивают более быстрое всасывание действующего вещества и высокую биодоступность в сравнении с обычными таблетками. Диспергируемую таблетку Квиктаб можно запить водой, растворить в небольшом количестве воды, рассосать. Эта лекарственная форма решает проблему трудностей с глотанием таблеток, которая существует у детей и лиц пожилого возраста. Известно, что измельчение и дробление таблеток и капсул делает их непригодными для лечения, а неудобства, связанные с приемом таблеток, испытывает более половины опрошенных пациентов старше 60 лет. Среди пациентов молодого возраста таких лиц меньше (46%), но многие отмечают дискомфорт при приеме таблеток (Богун Л.В., 2008). Для повышения приверженности пациентов к лечению и достижения оптимального лечебного эффекта может быть использован Амоксиклав® Квиктаб.

Таким образом, ОРС представляет собой широко распространенное заболевание. Подходы к терапии вирусного, поствирусного ОРС и ОБРС различаются, поэтому дифференциальная диагностика этих состояний обеспечивает успех лечения. Антибиотиком выбора для лечения ОБРС является амоксициллин/клавулановая кислота. Препарат Амоксиклав® Квиктаб, высококачественный европейский амоксициллин/клавулановая кислота в инновационной лекарственной форме диспергируемых таблеток, обеспечивает эффективную эрадикацию микробного возбудителя, улучшение клинической картины и высокую приверженность к лечению.

Подготовила ***Мария Марчук***

3-15-АМВ-АИГ-0918

Информация для специалистов сферы охраны здоровья

Парламент открыл доступ к результатам клинических исследований лекарственных средств

Депутаты Верховной Рады поддержали во втором чтении законопроект № 4074 об открытии доступа к результатам доклинического изучения и клинических исследований (КИ) лекарственных средств.

За соответствующий законопроект на пленарном заседании проголосовали 247 депутатов.

«Закон направлен на гармонизацию положений национального законодательства с соответствующими положениями директивы ЕС 2001/83 относительно обеспечения публичного доступа к результатам доклинического изучения и клинических испытаний лекарственных средств»,– заявила **глава Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения Ольга Богомолец** в ходе представления документа в зале парламента.

Согласно принятой редакции документа, Министерство здравоохранения Украины в течение шести месяцев со дня публикации закона должно разработать необходимые для реализации изменений нормативно-правовые акты.

Неотложная медпомощь столицы начала работать в новом формате

1 сентября неотложная медицинская помощь Киева начала работать в новом формате.

По словам **директора департамента здравоохранения Киевской городской государственной администрации Валентины Гинзбург**, перевод бригад неотложной медпомощи в ведение Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф позволит улучшить качество предоставляемых услуг, а также сократить время госпитализации пациентов, нуждающихся в экстренной помощи.

«Сегодня как экстренную, так и неотложную медицинскую помощь можно получить, позвонив по единому номеру 103. Диспетчер сразу во время вызова определяет, какую именно бригаду медпомощи необходимо отправить пациенту – бригаду неотложной медицинской помощи или «скорую», что при необходимости позволяет гораздо быстрее решить вопрос госпитализации больного»,– подчеркнула Валентина Григорьевна.

Гинзбург напомнила, что ранее, если бригада неотложной медпомощи, приехав по вызову к пациенту, устанавливала необходимость его госпитализации, возникала ситуация, при которой требовался повторный выезд, но уже бригады экстренной медпомощи, что значительно увеличивало период, в течение которого больного доставляли в медучреждение. «Прием всех вызовов в настоящее время осуществляется специалистом, который способен мгновенно сориентироваться, какая именно помощь вам необходима – неотложная или скорая. На самом деле это может спасти не одну жизнь»,– отметила она.

Также Гинзбург подчеркнула, что теперь ведется аудиозапись всех вызовов и осуществляется контроль времени от получения вызова до его выполнения.

Кроме того, отметила она, в соответствии с договорами о медобслуживании населения по программе медицинских гарантий, которые подписали центры первичной медико-санитарной помощи с Национальной службой здоровья Украины, оказание неотложной помощи осуществляется семейными врачами, педиатрами и терапевтами в будние дни с 08:00 до 20:00, в выходные и праздничные – с 9:00 до 15:00.

Препарат для лечения аутоиммунного заболевания кожи от Pfizer получил статус прорывной терапии

Управление США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) предоставило статус прорывной терапии пероральному препарату из класса ингибиторов JANUS-киназы 3 (JAK3) американской фармацевтической компании Pfizer. Препарат предназначен для лечения очаговой алопеции. Это хроническое аутоиммунное заболевание, которое вызывает потерю волос на коже головы, лица или тела.

Основанием для присвоения статуса прорывной терапии в области лечения очаговой алопеции послужили положительные результаты КИ II фазы. Статус позволит ускорить разработку и рассмотрение данного продукта.

От очаговой алопеции по всему миру страдают миллионы людей. Последствия заболевания приводят к глубоким психологическим проблемам. Несмотря на это, эффективные препараты для лечения данной болезни, одобренные FDA, отсутствуют. Ингибитор JANUS-киназы 3 компании Pfizer может помочь удовлетворить эту критическую медицинскую потребность.

Pfizer также работает с Европейским агентством по лекарственным средствам в рамках программы клинического развития PF-06651600.

Прогноз ВОЗ: в этом году от рака умрет 9,6 млн человек

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в текущем году от онкологических заболеваний умрет около 9,6 млн человек – каждый 8 мужчина и каждая 11 женщина. В ВОЗ указывают, что рост заболеваемости и смертности от рака возрастает из-за увеличения численности мирового населения и его старения.

Как говорится в отчете GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака, заболеваемость раком в этом году достигнет 18,1 млн новых случаев. Еще в 2012 году было зарегистрировано 14,1 млн случаев заболевания и 8,2 млн летальных исходов онкопатологий.

Лидирующую позицию по числу летальных исходов во всем мире занимает рак легких: только в этом году прогнозируется 2,1 млн новых случаев заболевания. Второе и третье места занимают рак молочной железы и колоректальный рак. За ними следуют рак предстательной железы и рак желудка.

Среди наиболее эффективных методов профилактики онкологических заболеваний эксперты ВОЗ называют проведение кампаний по борьбе с курением, организацию скрининговых программ и вакцинацию против вируса папилломы человека.

MSD готовится подать регистрационные заявки на антибиотик Zerbaxa при пневмонии

Компания MSD в ускоренном темпе готовится к подаче заявок на регистрацию по обеим сторонам Атлантики антибиотика Zerbaxa для лечения определенных форм пневмонии на основании данных успешно проведенного КИ поздней фазы, подтвердившего безопасность и эффективность препарата.

В КИ III фазы ASPECT-NP 726 взрослых субъектов с вентиляционной госпитальной бактериальной пневмонией (ВГБП) или вентиляционной бактериальной пневмонией (ВБП) были рандомизированы в группы для получения либо Zerbaxa, либо meropenem для борьбы с *Pseudomonas aeruginosa* – одним из штаммов бактерий, вызывающих развитие большинства ВГБП/ВБП-инфекций.

В исследовании были достигнуты конечные точки, то есть была продемонстрирована не меньшая эффективность Zerbaxa по сравнению с meropenem с точки зрения снижения общей смертности и частоты клинического излечения в ходе оценки критериев излеченности на 28-й день.

В компании заявили о намерении подать дополнительные заявки на регистрацию Zerbaxa по новому показанию в США и ЕС на основании данных указанного КИ.

Если учесть высокий показатель распространенности в отделениях интенсивной терапии бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, то существует большая потребность в новых высокоэффективных вариантах лечения пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

По материалам сайта http://pharma.net.ua

АНОНС

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організовують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходитиме Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Гастроентерологія • Дайджест **38**

Практическая гастроэнтерология сегодня: возможности новых методов и перспективы развития
Ю.М. Степанов **39**
По материалам VI научной сессии, 14-15 июня, г. Днепр

Преимущества и недостатки различных спазмолитиков в лечении синдрома раздраженной кишки
С.М. Ткач, Т.Е. Голодникова, Н.М. Мирзабаева **41**

Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии
Ю.М. Степанов, А.Е. Абатуров, И.Н. Скрыпник и др. **42-43**
По материалам VI научной сессии, 14-15 июня, г. Днепр

Печеночная энцефалопатия и синдром избыточного бактериального роста. Как предупредить развитие фатальных событий
Ю.М. Степанов **49**
По материалам VI научной сессии, 14-15 июня, г. Днепр

Хронический запор: обзор литературы
M. Forootan **50-51**

Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению
Г.А. Соловьева **53**
По материалам НПК, 17-18 мая, г. Киев

Гострий холангіт: оновлені дані
M. Ahmed **54-55**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини • Події • Факти **6**

Оперативно про головне **8**

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков
И.М. Трахтенберг, Р.В. Савина **70-72**

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Лікування мігрені: що нового? **26-27**
За матеріалами 4-го конгресу Європейської академії неврології, 16-19 червня, м. Лісабон, Португалія

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Руководство EASL по лечению и диагностике алкогольной болезни печени и ассоциированных заболеваний **47-48**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Хронічна хвороба нирок і гіперурикемія: можливості уратзнижувальної терапії **3**

Эффективность универсальной противовирусной терапии при ОРВИ
И.А. Митюряева **18-19**

Капсаицинсодержащие препараты местного действия в лечении хронической боли **28-29**

Современные векторы фитотерапии в лечении вегетативных синдромов у детей
В.В. Корнева, Н.П. Гляделова, В.Г. Козачук **32-33**

Лечение инфекций мочевыводящих путей у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем: проблемы и решения
J. Pannek, J. Wollner **58-59**

Запальні й дегенеративні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба
С.І. Сміян, І.І. Білозецький **62-63**

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

В США одобрен первый в своем роде препарат для таргетной РНК-терапии редкого заболевания

10 августа Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило инфузионный препарат Онпаттро/Onpattro (патисиран) для лечения периферической полинейропатии, вызванной наследственным транстиретин-опосредованным амилоидозом (hATTR) у взрослых пациентов. Это первое одобренное FDA лечение пациентов с этим редким, изнуряющим и часто смертельным генетическим заболеванием, которое характеризуется накоплением аномального амилоидного белка транстиретина в периферических нервах, сердце и других органах. Это также первое одобрение FDA нового класса лекарственных средств – малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (siRNA).

hATTR – это состояние, которым страдает около 50 тыс. человек во всем мире. Оно характеризуется накоплением отложений аномального белка амилоида в органах и тканях организма, что мешает их нормальному функционированию. Эти отложения чаще всего встречаются в периферической нервной системе, что может привести к потере чувствительности, боли или неподвижности в руках и ногах. Амилоидные отложения могут также влиять на работу сердца, почек, глаз и желудочно-кишечного тракта. Варианты лечения данной патологии направлены на управление симптомами болезни.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) действует как передатчик между клетками организма, переносит данные от дезоксирибонуклеиновой кислоты для контроля синтеза белков. РНК-интерференция – это процесс, который естественным образом происходит внутри клеток человеческого тела для блокировки экспрессии определенных генов. С момента открытия этого феномена в 1998 г. ученые использовали интерференцию РНК в качестве инструмента для исследования функции гена и его вовлечения в процесс поддержания здоровья и развития заболевания. Например, исследователи из Национальных институтов здравоохранения США использовали роботизированные технологии для введения siRNAs в клетки человека, чтобы индивидуально отключить почти 22 тыс. генов.

Новый класс лекарственных средств – siRNAs – вмешивается в участок РНК, связанный с развитием заболевания. Если точнее, то Онпаттро заключает siRNA в липидную наночастицу для доставки препарата непосредственно в печень при инфузионном введении для изменения или блокировки синтеза белков, вызывающих заболевание.

Препарат Онпаттро предназначен для вмешательства в синтез РНК аномального белка транстиретина (TTR). Предотвращая выработку TTR, лекарственное средство может помочь уменьшить накопление отложений амилоида в периферических нервах, смягчить симптоматику и помочь пациентам лучше контролировать заболевание. «Существует необходимость в лечении наследственной амилоидной полинейропатии. Данная таргетная терапия обеспечивает пациентам лечение симптомов, которые непосредственно влияют на причину заболевания», – заявил Билли Данн (Billy Dunn), директор отдела неврологических продуктов Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA.

Эффективность препарата доказана в ходе клинического исследования, в котором приняли участие 225 пациентов. Из них 148 рандомизированы в группу получения инфузии данного препарата 1 раз в 3 нед в течение 18 месяцев, а 77 – для приема плацебо с той же периодичностью. У лиц, получавших патисиран, отмечали лучшие результаты по показателям терапии полинейропатии, включая мышечную силу, чувствительность (боль, температура, онемение), рефлексы и вегетативные симптомы (артериальное давление, сердечный ритм, пищеварение) по сравнению с пациентами, получающими инфузии плацебо. У пациентов, проходивших лечение данным препаратом, также отмечали лучшие показатели походки, состояния питания и способности выполнять элементарные действия по самообслуживанию.

Наиболее частые побочные эффекты при терапии патисираном включают реакции, связанные с инфузией: покраснение, боль в спине, тошноту, боль в животе, одышку и головную боль. Все участники исследования получали премедикацию препаратами кортикостероидов, парацетамолом и антигистаминами для уменьшения количества реакций, связанных с инфузиями. Пациенты могут также иметь проблемы со зрением, такие как сухость глаз, помутнение зрения и плавающие помутнения в стекловидном теле. Прием патисирана ведет к снижению уровня витамина А в сыворотке крови, поэтому пациенты должны дополнительно принимать этот витамин в количестве рекомендуемой суточной дозы.

FDA предоставило данному препарату статус инновационной терапии, ускоренную процедуру рассмотрения и приоритетность заявки на регистрацию. Также Онпаттро получил статус орфанного препарата.

Производит препарат компания Alnylam Pharmaceuticals Inc.

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую генерическую версию аутоинъектора EpiPen для экстренной помощи при аллергических реакциях

16 августа FDA одобрило первую генерическую версию оригинального аутоинъектора EpiPen и EpiPen Jr (эпинефрин) для экстренной помощи при аллергических реакциях, которые включают анафилактический шок, у взрослых и детей (с массой тела не меньше 14 кг). Одобрение на продажу своего генерического аутоинъектора эпинефрина получила компания Teva Pharmaceuticals USA. Препарат будет доступен в дозе 0,3 мг и 0,15 мг.

Опасные для жизни аллергические реакции могут быть спровоцированы укусами насекомых, пищевыми продуктами, лекарствами, латексом и другими веществами. Анафилаксия встречается у 1 из 50 американцев и требует немедленной медицинской помощи. EpiPen автоматически вводит дозу эпинефрина в бедро человека, чтобы остановить аллергическую реакцию.

Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с инъекцией адреналина, являются тревога, беспокойство, тремор, слабость, головокружение, потливость, сердцебиение, бледность, тошнота, рвота, головная боль и проблемы с дыханием. Также сообщалось о редких случаях возникновения серьезных воспалительных процессов на коже и в мягких тканях после использования препарата. У пациентов с заболеваниями сердца инъекция адреналина может вызывать стенокардию или желудочковую аритмию. Поэтому после применения препарата пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Эпинефрин нельзя вводить внутривенно.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ДАЙДЖЕСТ

Эффективность цитратной терапии у пациентов с мочекаменной болезнью

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний. Цитратная терапия представляет собой научно обоснованный подход к лечению уратного нефролитиаза, а также является высокоэффективным методом метафилактики. Цитратный препарат Блемарен представляет собой буферную систему, в которую входят лимонная кислота и ее трехзамещенные соли – цитрат натрия и цитрат калия. В результате гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты происходит ощелачивающее действие данного препарата, создающее повышенную концентрацию ионов натрия и калия в моче. Целью данного исследования было изучить эффективность назначения цитратного препарата Блемарен пациентам с МКБ.

Методы. Оценка эффективности литолитической терапии проведена 35 пациентам (18 женщинам и 17 мужчинам) с уратными камнями почек. Средний возраст участников составил 48±6,4 года. Размеры конкрементов колебались в пределах от 0,4 до 3,7 см. Цитратная терапия препаратом Блемарен проводилась в течение 4 мес. Наряду с Блемареном всем больным назначали курс лечения, который включал симптоматическую медикаментозную терапию, диетотерапию с ограничением продуктов с большим содержанием уратов, питьевой режим (2,0-2,5 л жидкости в сутки).

Результаты. У пациентов с нефролитиазом, которым назначался Блемарен, через 4 мес наблюдалась значительная динамика растворения камней. У 54,3% больных уратным нефролитиазом при контрольном обследовании констатировано полное растворение камней. Особенно высокая эффективность цитратной терапии отмечена в группе с резидуальными камнями почек после оперативного лечения. У 34,2% больных размеры камней уменьшились, что подтверждено результатами ультразвукового исследования с перспективой их дальнейшего растворения при продлении сроков литолитической терапии. Нежелательные явления, связанные с приемом Блемарена, наблюдались у 3 (8,6%) пациентов. После 1-2-дневного перерыва в приеме Блемарена нежелательные явления не возобновлялись и не требовали отмены препарата.

Выводы. Назначение препарата Блемарен является высокоэффективным неинвазивным методом лечения и метафилактики МКБ. Цитратная терапия Блемареном может использоваться в комплексе с другими методами лечения (дистанционной литотрипсией, чрескожной нефролитотрипсией), а также применяться в качестве монотерапии.

Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. Медицинские аспекты здоровья мужчины, № 3 (18)' 2015

Подготовил ***Игорь Кравченко***

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Осенняя депрессия: не допустить и предупредить!
В фокусе внимания – СЕДАРИСТОН 25

Неврологія • Дайджест 30

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

К вопросу о максимальной медикаментозной терапии глаукомы
П.А. Бездетко 36-37

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Артеріальна гіпертензія: діагностика, немедикаментозні заходи
Л.С. Бабінець 68-69

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Метаболическая кардиопротекция: фокус на мельдоний (РИПРОНАТ)
И.И. Князькова 34-35

Фармакокінетична і фармакодинамічна лікарська взаємодія між розувастатином і валсартаном у здорових осіб 65

Диуретическая терапия при сердечной недостаточности
D.H. Ellison, G.M. Felker 66-67

Досягнення та підтримання цільового артеріального тиску за допомогою препарату Тонорма (атенолол, хлорталідон, ніфедипін) 76

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Лікування стабільних форм хронічного обструктивного захворювання легень: поточні рекомендації та нереалізовані потреби
B. Yawn, V. Kim 12-14

Практические аспекты применения моксифлоксацина в лечении инфекций нижних дыхательных путей 17

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Острый бактериальный риносинусит: дифференциальная диагностика и стандарты терапии 5

Возможности местной терапии при воспалительных заболеваниях горла 15

Роль правильного діагнозу та вибору тактики лікування в запобіганні ускладнень захворювання
В.В. Березнюк, І.В. Березнюк 20-22

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикотерапія • Дайджест 10

УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ

Эффективность цитратной терапии у пациентов с мочекаменной болезнью 8

Современные подходы к лечению кристаллурии: взгляд эксперта
В.В. Черненко 57

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Интерпретация печеночных проб и их нарушений 45-46

Практический подход к дифференциальной диагностике тромбоцитопений
А.А. Мельник 72-73

Безопасность и эффективность тайгециклина при осложненных и неосложненных воспалительных заболеваниях органов малого таза

Тайгециклин представляет собой глицилциклиновый антимикробный препарат, структурно связанный с миноциклином. Характеризуется широким спектром действия, который включает анаэробные, а также типичные и атипичные микроорганизмы, вызывающие воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Цель исследования – оценить эффективность и безопасность тайгециклина при осложненных и неосложненных ВЗОМТ после неэффективной терапии антибиотиками 1-й линии.

Методы. В гинекологическом отделении пизанской больницы с мая 2014 по апрель 2016 года проводилось экспериментальное исследование 20 женщин с легкой/умеренной ВЗОМТ-инфекцией после неудачной терапии антибиотиками 1-й линии и 8 пациенток с тяжелыми ВЗОМТ. Протокол лечения включал 10-дневный курс тигециклина с дозой насыщения 100 мг внутривенно в 1-й день, а затем по 50 мг 2р/день. Первичной конечной точкой была оценка эффективности тайгециклина с учетом показателя излеченности в конце курса терапии и через 30 дней после последней дозы. Были проанализированы также клинический ответ во время терапии и безопасность препарата.

Результаты. В общей сложности в исследовании приняли участие 28 женщин, 25 из них завершили протокол, 3 пациентки сообщили о неблагоприятных эффектах препарата, что привело к прерыванию лечения. ВЗОМТ были обусловлены главным образом *Chlamydia, Gardnerella, Mycoplasma/Ureaplasma*. Тайгециклин вызвал 100% ремиссию у пациенток с резистентностью к 1-й линии антибиотиков и с тяжелыми ВЗОМТ. Кроме того, он показал хорошую переносимость и комплаенс.

Выводы. Несмотря на ограниченный размер выборки, тайгециклин оказался эффективным и безопасным для женщин с тяжелыми/резистентными ВЗОМТ. Тем не менее для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие клинические испытания.

Perutelli A. et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jun; 22 (11): 3595-3601. doi: 10.26355/eurrev_201806_15186.

Комбинация метотрексата и триметоприма/сульфаметоксазола опасна для жизни

Метотрексат (MTX) является химиотерапевтическим ингибитором синтетической фазы клеточного цикла и выступает в роли иммунологического агента при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка и т. д. Триметоприм/сульфаметоксазол (TS) – один из наиболее широко применяемых антибиотиков, который обычно используется для лечения инфекций мочевыводящих путей, обострения хронического бронхита, диареи путешественников и пневмоцистной пневмонии.

Сочетание MTX с TS связано с потенциальным медикаментозным взаимодействием, которое увеличивает токсичность MTX. Целью данного обзора было проанализировать текущую литературу о потенциальном взаимодействии MTX с TS и составить терапевтические рекомендации относительно их использования вместе.

Результаты. Анализ имеющейся в настоящее время литературы указывает на сильное медикаментозное взаимодействие между MTX и TS, увеличивающее токсичность MTX. Это, в свою очередь, приводит к тяжелой панцитопении, которая часто становится фатальной. Меры по предотвращению такого взаимодействия должны быть разработаны и внедрены в существующих терапевтических рекомендациях, связанных с терапией MTX.

Выводы. MTX и TS – чрезвычайно опасная для жизни комбинация, которой следует избегать. Необходимо разработать подробные практические рекомендации по использованию данных препаратов для предотвращения вреда от взаимодействия с лекарственными средствами. Повышение осведомленности врачей, фармацевтов и пациентов имеет большое значение для обеспечения безопасной и эффективной терапии MTX и TS.

Hamid M. et al. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018; 8 (3): 149-151. Published online 2018 Jun 12. doi: 10.1080/20009666.2018.1466598.

Антибиопленочный эффект от применения амоксициллина/клавуланата и левофлоксацина у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Биопленки играют роль в патогенезе хронического полипозного риносинусита (ПРС). Целью данного исследования было оценить влияние амоксициллина/клавуланата и левофлоксацина на образование биопленок бактериальными штаммами, выделенными из слизистой околоносовых синусов у пациентов с ПРС.

Методы. Были взяты образцы слизистой оболочки верхней части этмоидального синуса у 48 пациентов с ПРС. Каждый образец был тщательно промыт в трех отдельных стаканах стерильного физиологического раствора для удаления любых планктонных бактерий, затем подвержен микробиологическому исследованию. Производство биопленок выделенными штаммами было установлено методом микротитровальных пластинок и путем исследования влияния субингибирующих (от $^1/_2$ до $^1/_{16}$ МИК) и супраингибирующих (4, 8, 16, 32 и 64 мкг/мл) концентраций амоксициллина/клавуланата и левофлоксацина на производство биопленки.

Результаты. Бактериальные штаммы были выделены у 42 (87,5%) пациентов: 1 микроорганизм – в 80,9% и 2 – в 19,1% случаев. Наиболее распространенными бактериями, производящими биопленки при ПРС, были *Staphylococcus epidermidis* (34%) и *S. aureus* (28%), далее следуют *S. haemolyticus* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%), *Moraxella catarrhalis* (6%), *Streptococcus pneumoniae* (6%) и другие виды стафилококков (6%). Субингибирующие концентрации амоксициллина/клавуланата и левофлоксацина значительно снижали образование биопленок ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), с более эффективным действием амоксициллина/клавуланата ($^1/_2$-$^1/_8$ МИК) на стафилококки и левофлоксацина ($^1/_2$-$^1/_4$ МИК) на *M. catarrhalis* и *P. aeruginosa*. Супраингибирующие концентрации тестируемых антибиотиков (4-64 мкг/мл) значительно уменьшали образование биопленок стафилококками ($p < 0,01$). Воздействие левофлоксацина на эрадикацию стафилококковых биопленок было более заметным по сравнению с амоксициллином/клавуланатом ($p < 0,01$). Супраингибирующие концентрации обоих тестируемых антибиотиков не влияли на эрадикацию ранее образованных биопленок *M. catarrhalis* и *P. aeruginosa* ($p > 0,05$).

Выводы. Отмечено, что амоксициллин/клавуланат и левофлоксацин являются мощными антибиопленочными агентами у пациентов с ПРС. Эффект от тестируемых антибиотиков зависит от вида пленкообразующих бактерий и объема образовавшихся биопленок.

Bozic D.D. et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Aug; 275 (8): 2051-2059. doi: 10.1007/s00405-018-5049-6.

Местное применение ванкомицина для профилактики хирургических осложнений после педиатрических операций на позвоночнике без использования металлоконструкций

Данное ретроспективное когортное исследование имело целью определить, влияет ли местное использование ванкомицина на уменьшение частоты инфекций после хирургических вмешательств на позвоночнике в педиатрии.

Локальные хирургические инфекции (ЛХИ) после операций на позвоночнике у педиатрических больных представляют собой серьезное осложнение. Было показано, что профилактическое местное применение ванкомицина перед закрытием операционной раны является эффективным для снижения частоты ЛХИ после операций на позвоночнике у взрослых. Большинство вмешательств на позвоночнике у педиатрических пациентов проводится без использования металлоконструкций, а об эффективности профилактического местного применения ванкомицина ранее не сообщалось.

Методы. Чтобы исследовать эффект от местного применения ванкомицина с учетом клинических переменных, связанных с ЛХИ, были рассмотрены все вмешательства на позвоночнике без использования металлоконструкций, проведенные в период с мая 2014 по декабрь 2016 года. Ванкомицин применяли местно в качестве профилактики в виде жидкого раствора, обрабатывая им рану перед ее закрытием.

Результаты. 95 последовательных педиатрических операций на позвоночнике без использования металлоконструкций были завершены в период с января 2015 по декабрь 2016 года, в последних 68 из них использовался местный ванкомицин. В совокупности пациентов, у которых не применялся ванкомицин, ЛХИ наблюдались у 11,7% по сравнению с 0% в совокупности больных, которые его использовали ($p=0,005$). Не было отмечено никаких осложнений, связанных с местным использованием ванкомицина.

Выводы. Регулярное местное применение ванкомицина при закрытии операционной раны после вмешательств на позвоночнике без использования металлоконструкций может быть безопасным и эффективным инструментом для снижения количества ЛХИ в педиатрической нейрохирургии.

Cannon J.G. et al. Childs Nerv Syst. 2018 Jun 28. doi: 10.1007/s00381-018-3881-z.

Безопасность и эффективность десятидневной квадротерапии низкими дозами рабепразола, висмута, амоксициллина и тетрациклина для лечения инфекции *Helicobacter pylori* у населения с высокой устойчивостью к антибиотикам

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность 10-дневной квадротерапии висмутом с амоксициллином, тетрациклином или кларитромицином, а также различными дозами рабепразола в терапии 1-й линии инфекции *H. pylori*.

Методы. Многоцентровое рандомизированное параллельное контролируемое клиническое исследование проводилось с марта 2013 по август 2014 года. В общей сложности 431 инфицированного *H. pylori* пациента с язвой двенадцатиперстной кишки рандомизировали в 4 группы лечения (1: 1: 1: 1) в течение 10 дней. Участникам группы LR-BAC назначили рабепразол 10 мг, висмут, амоксициллин и кларитромицин; пациенты группы LR-BAT получали рабепразол 10 мг, висмут, амоксициллин и тетрациклин; больным группы HR-BAC рекомендовали рабепразол 20 мг, висмут, амоксициллин и кларитромицин; пациенты группы HR-BAT принимали рабепразол 20 мг, висмут, амоксициллин, тетрациклин. Антибиотикочувствительность оценивалась по методу E-test. Основной целевой результат – эрадикация *H. pylori* в течение 4 нед после лечения.

Результаты. Частота эрадикации в совокупности пациентов без отклонений от протокола (PP) в группах LR-BAC, LR-BAT, HR-BAC и HR-BAT составила 94,1, 91,9, 94,8 и 91,9% соответственно, тогда как частота эрадикации в совокупности всех пациентов, подлежавших лечению (ITT), в этих группах составляла 87,2, 87,2, 87,7 и 86% соответственно. Также не было отмечено существенной разницы между 4 группами при PP-анализе ($p=0,799$) и ITT-анализе ($p=0,985$). Ни в одной из групп антибиотикорезистентность возбудителей не повлияла на эффективность лечения. Неблагоприятные явления во всех группах были сходными, наиболее часто наблюдались синдромы со стороны ЦНС и ЖКТ.

Выводы. Квадротерапия с использованием висмута в сочетании с низкими дозами рабепразола, амоксициллина и тетрациклина является хорошим вариантом лечения I стадии инфекции *H.pylori* у населения с высокой антибиотикорезистентностью.

Yong Xie et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 18. pii: AAC.00432-18. doi: 10.1128/AAC.00432-18.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

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

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+380 (44) 521-86-92**
..... **+380 (44) 521-86-93**

Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.
Підписано до друку 17.09.2018.
Замовлення 17092018. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Тираж з 15.08.2014 р. та 8700 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

2019 РІК!

ПЕРЕДПЛАТА НА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
  При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб:
  тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
  поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,**
  електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя –170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

B. Yawn, V. Kim

Лікування стабільних форм хронічного обструктивного захворювання легень: поточні рекомендації та нереалізовані потреби

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто зустрічається в щоденній роботі лікаря первинної ланки і є суттєвим фінансовим тягарем для пацієнтів, їхніх сімей та суспільства. Хоча задишка, кашель, свистячі хрипи, відчуття стискання грудної клітки та/або відхаркування мокротиння є типовими симптомами ХОЗЛ, деякі пацієнти звертаються до лікаря з менш очевидних причин, як-от: вимушений сидячий спосіб життя внаслідок швидкої втомлюваності та обмеження фізичних можливостей. І фармакологічне, і нефармакологічне лікування ХОЗЛ може зменшити симптоми, коригувати коморбідні стани, запобігти загостренням, покращити якість життя хворих і толерантність до фізичних навантажень.

Пацієнти з ХОЗЛ потребують лікування, яке ґрунтується на симптомах, анамнезі та їхніх власних цілях, з регулярним контролем, що має на меті виявлення потреби в посиленні чи припиненні терапії, а також консультації пульмонолога. Лікарі первинної ланки ведуть близько 80% пацієнтів з ХОЗЛ. Це дає можливість залучати хворих до визначення цілей лікування та створення індивідуальних терапевтичних планів, що покращує комплаєнс, який у пацієнтів із ХОЗЛ зазвичай є низьким, і, відповідно, поліпшує прогноз.

Поточні рекомендації з лікування ХОЗЛ

І рекомендації Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD), і вказівки Фундації ХОЗЛ радять застосовувати індивідуалізоване лікування, що має ґрунтуватися на ретельній оцінці симптомів (в тому числі їхньої динаміки) та/або змін частоти загострень з метою вчасної ескалації терапії. Фенотипи ХОЗЛ (перебіг із частими загостреннями, хронічний бронхіт, синдром перехресту астми та ХОЗЛ – СП А/ХОЗЛ) також мають бути враховані при виборі лікування.

Стратегія GOLD (2017)

Рекомендації GOLD (2017) засновані на спрощеному підході, за якого дихальні симптоми та характеристики загострень дозволяють розподілити пацієнтів на категорії GOLD A, B, C та D (GOLD A – слабко виражені симптоми, низька частота загострень; GOLD B – сильно виражені симптоми, низька частота загострень; GOLD C – слабко виражені симптоми, висока частота загострень; GOLD D – сильно виражені симптоми, висока частота загострень).

Проведення спірометрії після інгаляції бронходилататора дозволяє підтвердити діагноз ХОЗЛ за умов співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду та форсованої життєвої ємності легень ($ОФВ_1$/ФЖЄЛ) <0,7 та визначає рівень обмеження потоку повітря залежно від відсотка прогнозованого $ОФВ_1$ (1 – ≥80%; 2 – 50-79%; 3 – 30-49%; 4 – <30%). Повторне проведення спірометрії дозволяє виявити осіб зі швидким зниженням функції легень, яких слід направити на консультацію до пульмонолога.

Нефармакологічне лікування

Припинення куріння та легенева реабілітація є головними аспектами лікування ХОЗЛ, причому перший фактор характеризується найбільшим впливом на природний перебіг цієї хвороби. Нікотинзамісна терапія, а також вареніклін і бупропіон збільшують імовірність успішної відмови від куріння на тривалий час.

Легеневу реабілітацію, яка включає вправи, навчання пацієнта, модифікацію способу життя, слід розглядати як важливу складову лікування пацієнтів з ХОЗЛ. Така реабілітація рекомендована всім особам з ХОЗЛ ступенів B-D за GOLD (постбронходилататорне співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ <0,70 та $ОФВ_1$ <80% від прогнозованого). Кокранівський огляд, присвячений легеневій реабілітації при ХОЗЛ (2015), який включав 65 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3822 осіб, дозволив зробити висновки, що цей метод зменшує задишку та втомлюваність; своєю чергою, це призводить до статистично достовірного покращення функціонального стану, підвищення толерантності до навантажень та якості життя. Таким чином, включення легеневої реабілітації до плану лікування може забезпечити додаткові переваги.

Показано, що довготривала оксигенотерапія покращує виживаність у пацієнтів з ХОЗЛ та тяжкою гіпоксемією в спокої (визначеною як парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO_2) ≤55 мм рт. ст. чи рівень сатурації оксигемоглобіну (SpO_2) ≤88%), тому GOLD рекомендує її певним пацієнтам. Однак не існує клінічних доказів, що демонстрували б зменшення смертності внаслідок оксигенотерапії у пацієнтів зі стабільними формами ХОЗЛ та помірною десатурацією киснем артеріальної крові (PaO_2 56-59 мм рт. ст. чи SpO_2 88-90%) у спокої або при фізичному навантаженні. Дослідження LOTT (Long-Term Oxygen Treatment Trial), у якому вивчався вплив довготривалої кисневої терапії у 738 пацієнтів з ХОЗЛ та помірною десатурацією у спокої (SpO_2 89-93%) чи при фізичному навантаженні (SpO_2 ≥80% при ≥5 хв навантаження та <90% при ≥10 с навантаження), встановило, що довготривала оксигенотерапія не подовжує час до смерті чи першої госпіталізації з приводу ХОЗЛ. У Кокранівському огляді (2016) Ekstrom і співавт. надали докази помірної сили, що кисень може зменшити задишку при застосуванні під час фізичного навантаження у пацієнтів з ХОЗЛ з помірною гіпоксемією та без гіпоксемії, однак не покращує якість життя, пов'язану зі станом здоров'я.

Якщо не зрозуміло, коли і в якому режимі призначати оксигенотерапію, слід проконсультуватися з пульмонологом.

Фармакологічне лікування

У нещодавньому оновленні рекомендацій GOLD повідомляється про розбіжність між функціональним станом легень і вираженістю симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ. Хоча в цих рекомендаціях лікарську тактику обирають на основі тяжкості симптомів та ризику загострень, автори підтверджують роль спірометрії у встановленні діагнозу, оцінці прогнозу та виборі нефармакологічного лікування.

Ступені GOLD A-D визначають початок лікування та модифікацію його із часом, включно з ескалацією чи деескалацією, наприклад, припинення застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) в осіб з нечастими загостреннями або в тих, у кого загострення продовжуються, незважаючи на лікування ІКС. Слід також розглянути припинення прийому другого бронходилататора тривалої дії в пацієнтів, у яких рівень задишки не зменшився після переходу з монотерапії на лікування двома препаратами. Оскільки ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, варто зауважити, що визначити рівень покращення симптомів досить складно, а після деескалації терапії вираженість симптомів може повернутися до попереднього рівня. Залежно від ступеня за GOLD лікування є таким.

- Пацієнти групи GOLD A: стартове лікування бронходилататором короткої чи тривалої дії.
- Пацієнти групи GOLD B: стартове лікування одним антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД) чи β_2-агоністом тривалої дії (БАТД). Якщо симптоми (задишка) є важкими при початку лікування чи утримуються на тлі застосування одного бронходилататора тривалої дії, рекомендований прийом комбінації АМТД з БАТД.
- Пацієнти групи GOLD C: стартове лікування АМТД (АМТД є препаратами вибору, оскільки більш виражено запобігають загостренням, ніж БАТД) з ескалацією до комбінації АМТД + БАТД при подальшій появі загострень. Може бути розглянутий також перехід на ІКС + БАТД, хоча йому не слід надавати перевагу у зв'язку з імовірним ризиком розвитку пневмонії.
- Пацієнти групи GOLD D: стартове лікування АМТД + БАТД; у пацієнтів з анамнезом чи результатами обстежень, що свідчать про СП А/ХОЗЛ чи підвищену кількістю еозинофілів, перевага може надаватися ІКС + БАТД (однак слід пам'ятати про ризик пневмонії). У разі збереження симптомів чи продовження загострень слід розглянути можливість переходу на потрійну терапію ІКС + АМТД + БАТД.

Ступені ХОЗЛ за GOLD є цінним інструментом у виборі стартової терапії та визначенні подальшої

Таблиця. **Рекомендації Фундації ХОЗЛ стосовно вибору лікування**

	Бронходилататори короткої дії	АМТД, БАТД, АМТД + БАТД	ІКС + БАТД	Рофлуміласт	Кисень	Вправи, легенева реабілітація	ХВЗОЛ	Азитроміцин
Спірометрія								
Помірні зміни	Перша лінія за потреби	Імовірно, друга лінія						
Виражені/значні зміни	Перша лінія за потреби	Перша лінія	Друга лінія	Друга лінія*				
Постійні симптоми	Перша лінія за потреби	Перша лінія	Друга лінія			Перша лінія		
Високий ризик загострення		Перша лінія**	Перша лінія**	Друга лінія*				Друга лінія
Оксигенація								
Тяжка гіпоксемія					Перша лінія			
Епізодична гіпоксемія					Імовірно, друга лінія			
Емфізема							Друга лінія в обраних пацієнтів	
Хронічний бронхіт				Друга лінія*				
Коморбідні стани	Оцінка та лікування як частина терапії першої лінії							

*Примітки: помірні зміни: постбронходилататорне співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ <0,7, $ОФВ_1$ ≥60% прогнозованого; виражені зміни: постбронходилататорне співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ <0,7, $ОФВ_1$ 30-60% прогнозованого; тяжкі зміни: постбронходилататорне співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ <0,7, $ОФВ_1$ <30% прогнозованого; * показаний, якщо наявні хронічний бронхіт, високий ризик загострень та виражені/тяжкі зміни при спірометрії; ** АМТД, ІКС + АМТД, ІКС + БАТД, АМТД + БАТД, ІКС + АМТД + БАТД є потенційними варіантами лікування залежно від частоти загострень та тяжкості ХОЗЛ.*

тактики. Стартова терапія може забезпечити достатній контроль хвороби у деяких пацієнтів, але прогресування захворювання та персистенція симптомів часто вимагають ескалації лікування. Остання повинна ґрунтуватися на змінах у функціональному стані та вираженості симптомів, які можна оцінити шляхом відповідного опитування чи проведення спеціальних тестів, наприклад тесту з 6-хвилинною ходьбою. Хорошим прикладом зручного інструмента оцінки функціонального стану є також модифікована шкала задишки Ради медичних досліджень (mMRC dyspnea scale). Оцінка має поєднуватися з відповідним подальшим спостереженням і порівнянням клінічної картини захворювання та її впливу на життєдіяльність пацієнта з вихідними показниками. Під час контрольних візитів слід також перевірити, чи правильно пацієнт користується інгаляційним пристроєм.

Регулярна оцінка стану здоров'я пацієнта важлива для забезпечення оптимальної лікарської тактики. Тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test, CAT) є коротким простим опитувальником, який заповнює пацієнт. CAT дозволяє лікарю отримати необхідну інформацію стосовно тяжкості хвороби та її впливу на стан пацієнта. Регулярне застосування цього тесту протягом тривалого часу дозволяє моніторувати зміни функціонального стану та симптомів пацієнта. Хоча CAT дозволяє передбачити загострення ХОЗЛ, він не пристосований для виявлення коморбідних станів, наприклад тривожності, порушень сну та депресії, які часто залишаються невиявленими. У зв'язку із цим лікар має бути насторожений стосовно зазначених станів і проводити відповідний скринінг (депресія – опитувальник PHQ-2; тривожність – опитувальник GAD-7; остеопороз – визначення мінеральної щільності кісток).

Лікар повинен приймати рішення стосовно часу та способу ескалації лікування не тільки за частотою загострень, а й за додатковими параметрами (відсутність покращення, зростання вираженості симптомів, погіршення функціонального стану). Наприклад, додавання другого бронходилататора рекомендовано пацієнту групи GOLD B, у якого продовжується задишка на тлі прийому одного бронхорозширювального засобу, а також пацієнту групи GOLD C із персистуючими загостреннями, незважаючи на монотерапію БАТД чи АМТД.

Для пацієнтів зі значною вираженістю симптомів (оцінка за mMRC ≥2, за CAT – ≥10) та частими (≥2/рік) загостреннями чи щонайменше одним загостренням на рік, що призводить до госпіталізації (тобто для пацієнтів групи GOLD D), першою лінією терапії є комбінація АМТД і БАТД. Нещодавнє дослідження показало, що поєднане застосування АМТД і БАТД краще запобігає загостренням, ніж комбінація ІКС + БАТД, а також зменшує їх вираженість, хоча у зв'язку з обмеженнями цього дослідження (критерії виключення, висока частка припинення участі в дослідженні) узагальнювати його висновки не варто. Комбінацію ІКС і БАТД можна розглядати як вибір для лікування стійких загострень у деяких пацієнтів групи GOLD C та як першу лінію терапії у хворих групи GOLD D з астмоподібними симптомами чи високим рівнем еозинофілів у крові. У разі збереження симптомів на тлі прийому АМТД + БАТД можна розглянути можливість призначення потрійної терапії ІКС + АМТД + БАТД. Слід контролювати правильність прийому ІКС, оскільки лікування цими засобами може підвищувати ризик розвитку пневмонії, а також асоціюватися з іншими побічними ефектами (кандидоз порожнини рота, якого можна уникнути шляхом полоскання рота після інгаляції; захриплість голосу; легка поява синців). При цьому вживання ІКС не асоціюється з підвищенням смертності, а дослідження Crim і співавт. (2017) показало, що ризик пневмонії на тлі застосування ІКС порівняно з використанням плацебо в пацієнтів з помірним обмеженням току повітря та високим ризиком кардіоваскулярних захворювань не зростає. Тому лікарю слід ретельно зважити ризики та переваги ІКС в кожного окремого пацієнта з ХОЗЛ.

Комбінації ІКС і БАТД часто необґрунтовано призначаються в клінічній практиці, в тому числі пацієнтам з низьким ризиком загострень. Деескалація лікування шляхом припинення застосування ІКС можлива в пацієнтів, які приймають ІКС + АМТД + БАТД та мають <2 загострень/рік, а також хворим, у яких, незважаючи на терапію ІКС, продовжують відзначатися загострення. Застосування системних стероїдів при стабільних формах ХОЗЛ не рекомендоване.

На будь-якій стадії ХОЗЛ пацієнти можуть отримати перевагу, якщо їх направлять до пульмонолога для подальшої оцінки стану. Причинами для цього кроку можуть бути невпевненість у діагнозі, тяжке ХОЗЛ, оцінка потреби в оксигенотерапії, направлення на легеневу реабілітацію, ХОЗЛ в осіб віком до 40 років, у яких може відзначатися дефіцит α_1-антитрипсину. Направлення пацієнтів зі значною емфіземою чи іншими супутніми хворобами легень дозволяє обрати хворих для хірургічних втручань (пересадка легень, хірургічні втручання з метою зменшення об'єму легень (ХВЗОЛ) тощо).

Пацієнти з ХОЗЛ можуть отримати певні переваги від сумісного ведення лікарем первинної ланки та пульмонологом. Наприклад, лікар первинної ланки може потребувати керівництва пульмонолога в лікуванні пацієнтів з тяжкими формами хвороби, вимоги до лікування яких є більш складними. Своєю чергою, пульмонологи можуть бути недостатньо обізнаними із частими коморбідними станами ХОЗЛ (наприклад, тривожністю та депресією), що обумовлює потребу в підтримці сімейного лікаря.

Хірургічні та бронхоскопічні втручання

Хірургічні та бронхоскопічні втручання потенційно можуть забезпечити значущі переваги ретельно відібраним пацієнтам з емфіземою. Наприклад, при ХВЗОЛ проводять резекцію частини легень з метою зниження надмірної повітряності, що покращує функцію легень та зменшує частоту загострень у пацієнтів з важкою емфіземою. У певних пацієнтів такі втручання можуть відтермінувати смерть, однак вони здатні збільшити ризик летального наслідку в осіб з низьким $ОФВ_1$ та гомогенною емфіземою чи дуже низькою дифузійною ємністю легень для монооксиду вуглецю.

Технології нехірургічних бронхоскопічних втручань продовжують покращуватися. Вони були створені для досягнення результатів, аналогічних таким ХВЗОЛ, але на тлі меншої захворюваності, та для забезпечення можливості втручання у хворих з гетерогенною чи гомогенною емфіземою і значною надмірною повітряністю легень, рефрактерною до лікування. Зокрема, застосування односпрямованих ендобронхіальних клапанів та обручів для зменшення об'єму легень забезпечує значне покращення якості життя, підвищення толерантності до фізичного навантаження, поліпшення функції легень певних контингентів пацієнтів з тяжкою емфіземою. Інші види лікування, наприклад нанесення біологічного герметика з метою колапсу обраних ділянок легень з утворенням рубцевої тканини і зменшенням об'єму легені, чи парова терапія, при якій гаряча водяна пара індукує запальну відповідь у вигляді фіброзу й ателектазу і, відповідно, зменшення об'єму легені, ще перебувають в стадії розробки. Вибір хірургічного чи нехірургічного методу лікування потребує консультації пульмонолога.

У пацієнтів з дуже тяжким ХОЗЛ без значущої коморбідності вдалим варіантом лікування може бути трансплантація легень. Ця процедура покращує якість життя, але не збільшує його тривалість. Проведення пересадок легені обмежене відсутністю донорів, високою вартістю та ймовірними ускладненнями.

Рекомендації Фундації ХОЗЛ

Ці рекомендації стосовно першої та другої лінії терапії ґрунтуються на діагнозі та оцінці тяжкості хвороби за показниками спірометрії, симптомами, ризиком загострень, станом оксигенації, наявністю емфіземи, хронічного бронхіту чи коморбідності. Загалом настанови Фундації ХОЗЛ відповідають рекомендаціям GOLD, хоча й мають певні відмінності (табл., рис.).

Згідно з рекомендаціями Фундації ХОЗЛ нормальні результати спірометрії не виключають наявності хронічного бронхіту, емфіземи чи інших легеневих хвороб. Тому, крім помірних, виражених та тяжких відхилень у результатах спірометрії, в цих рекомендаціях виокремлюють 2 спірометричні типи: пацієнти з нормальними результатами спірометрії та пацієнти зі співвідношенням $ОФВ_1$/ФЖЄЛ >0,7 та $ОФВ_1$ <80% від прогнозованого.

Важливість лікування коморбідних станів

Серед пацієнтів з ХОЗЛ поширені коморбідні стани, які часто важко розпізнати у зв'язку з різноманітною природою та відсутністю розуміння їх причин. Крім того, пацієнт може не зважати на симптоми супутніх хвороб чи не повідомити про це лікарю. Лікар, своєю чергою, може вважати ці симптоми побічними ефектами препаратів для лікування ХОЗЛ. Відсутність належного лікування коморбідних станів може підвищувати ризик госпіталізації і загострення, погіршувати прогноз, збільшувати захворюваність, зменшувати прихильність до лікування, створювати більше навантаження на пацієнта, його родичів та систему охорони здоров'я. Часті коморбідні стани за умов ХОЗЛ включають серцево-судинні хвороби, м'язово-скелетні розлади, метаболічний синдром, тривожність/депресію, остеопороз, рак легень, серцеву недостатність.

Цінність ефективного лікування коморбідних станів для покращення прогнозу та прихильності до терапії ХОЗЛ добре задокументована. Наприклад, персоналізоване лікування хворих на ХОЗЛ з тривожністю та/або депресією може зменшити як симптоми душевних розладів, так і наслідки ХОЗЛ.

Коморбідні стани можуть негативно впливати на прихильність до фармакотерапії ХОЗЛ. Так, депресія є широковідомим фактором ризику низького комплаєнсу. Пацієнти з множинними нелікованими чи неконтрольованими супутніми патологічними станами також гірше відповідають на легеневу реабілітацію. Таким чином, лікування коморбідних станів украй важливе.

Продовження на стор. 14.

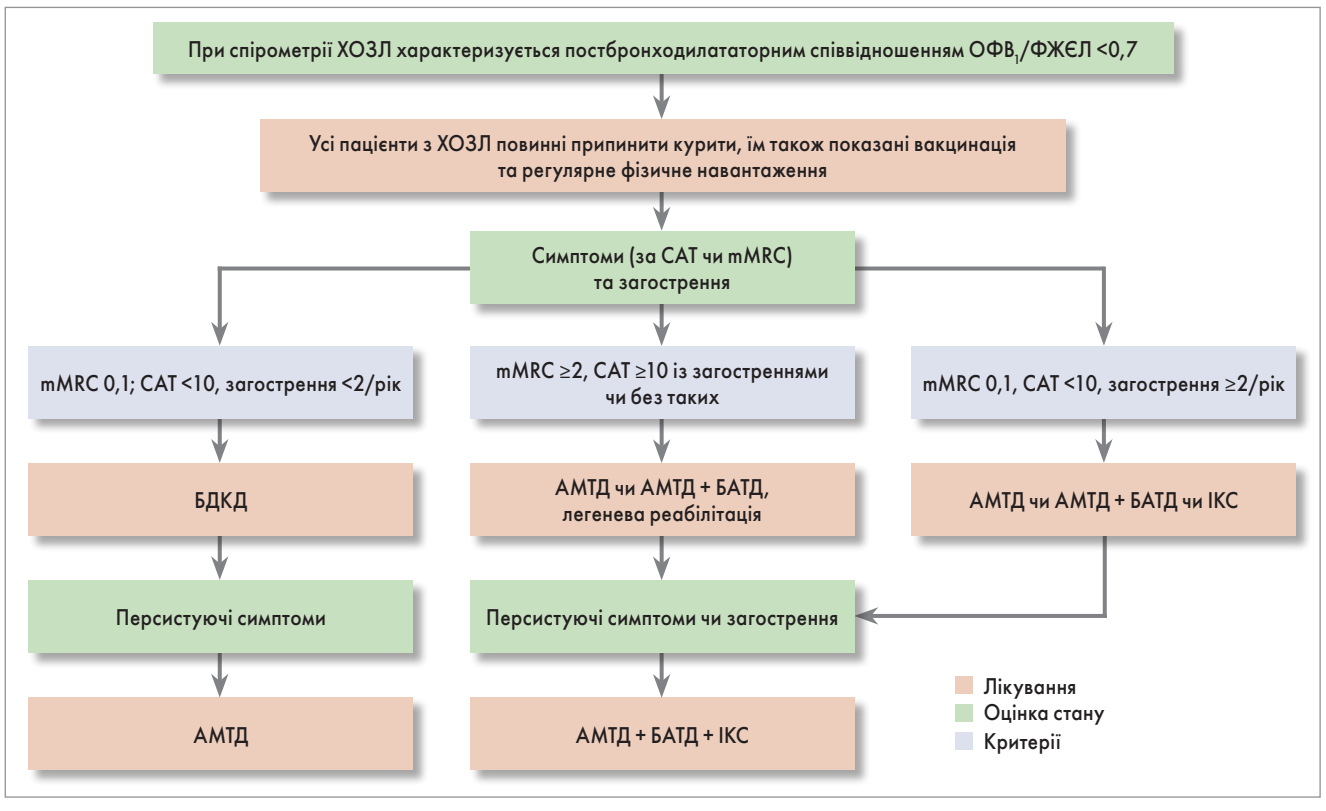


Рис. Кишеньковий консультант Фундації ХОЗЛ

Примітки: БДКД – бронходилататори короткої дії (включають β_2-агоністи короткої дії, антагоністи мускарину короткої дії та їх комбінації).

B. Yawn, V. Kim

Лікування стабільних форм хронічного обструктивного захворювання легень: поточні рекомендації та нереалізовані потреби

Продовження. Початок на стор. 12.

Моніторинг стану пацієнтів

Пацієнти з ХОЗЛ потребують регулярного спостереження, оскільки функція легень з часом поступово погіршується навіть за умов найкращого можливого лікування та догляду. Слід ретельно стежити за динамікою симптомів, обмеженням життєдіяльності, прогресуванням хвороби з метою модифікації терапії (за потреби) та виявлення будь-яких ускладнень чи коморбідних станів. Для моніторингу рекомендуються оцінка симптомів та застосування вищезазначених опитувальників при кожному візиті.

Нереалізовані потреби

Гіподіагностика ХОЗЛ все ще має місце: так, у США лише 50% осіб з порушеною функцією легень повідомили про формальне встановлення діагнозу ХОЗЛ. Втрачається можливість ранньої діагностики ХОЗЛ, хоча 85% пацієнтів із цим захворюванням консультуються на первинній ланці медичної допомоги з приводу симптомів з боку нижніх відділів дихальної системи протягом 5 років до встановлення їм діагнозу. Ці хворі мали б стати кандидатами для подальшої оцінки виявлених симптомів, в тому числі за допомогою спірометрії.

Початок лікування на ранніх стадіях ХОЗЛ потенційно здатен покращити пов'язану зі здоров'ям якість життя та сповільнити прогресування хвороби за допомогою таких стратегій, як припинення куріння. В практичному аспекті для покращення ранньої діагностики слід застосовувати відповідні опитувальники та за клінічною картиною виявляти кандидатів для проведення спірометрії – найбільш надійного методу ідентифікації пацієнтів із ХОЗЛ. І рекомендації GOLD, і настанови Фундації ХОЗЛ акцентують на важливості оцінки симптомів для прийняття терапевтичних рішень.

Уваги також потребують погана прихильність пацієнтів до лікування та неадекватний моніторинг стану хворих. Два дослідження, що аналізували прихильність до продовження лікування (refill adherence) у пацієнтів з ХОЗЛ та астмою у Швеції, показали, що лише 28-29% призначеного лікування триває понад 80% призначеного часу. Американське дослідження за участю 5504 хворих, яким було призначено комбінацію флутиказону пропіонату та сальметеролу, виявило, що більше половини учасників тільки 1 раз протягом року дослідження придбали наступну упаковку призначеного засобу після закінчення першої. Крім того, причиною поганого комплаєнсу може бути неправильне користування інгалятором, яке має місце у ≥50% пацієнтів із ХОЗЛ. Це обумовлює важливість регулярного контролю техніки інгаляції. Крім поганої прихильності до лікування, помилки в користуванні інгалятором також асоціюються з підвищеною частотою тяжких загострень ХОЗЛ, більшим ризиком госпіталізації, поганим контролем хвороби. Чинниками, що впливають на правильність користування інгалятором, є вік, рівень освіти, дизайн пристрою, вартість ліків, точність інструкції для користування та якість навчання, проведеного лікарем. Для покращення прихильності до лікування можуть також застосовуватися електронні пристрої для моніторингу, системи повідомлень та додатки до мобільних пристроїв.

Підтримувальне лікування є важливим складником ведення пацієнтів з ХОЗЛ. Однак хворі на ХОЗЛ часто надають перевагу засобам, результат дії яких вони чітко відчувають, що може погіршувати прихильність до підтримувального лікування, оскільки такі засоби зменшують кількість загострень та сповільнюють погіршення функції легень, не впливаючи безпосередньо на самопочуття пацієнта. Тому лікарю первинної ланки слід пояснити хворому, що вплив підтримувального лікування не буде помітним одразу, однак у перспективі така терапія супроводжується сприятливими тривалими наслідками, як-от: зниження вираженості симптомів, покращення якості життя, зниження ризику загострень. Цю інформацію слід нагадувати при кожному візиті. Пацієнти з помірно тяжким чи стабільним перебігом ХОЗЛ мають відвідувати лікаря раз на півроку, натомість хворі з тяжким ХОЗЛ, частими загостреннями або після недавньої госпіталізації – кожні 2-4 тижні.

Висновки

Встановлення особистих цілей лікування здатне покращити спілкування пацієнта і лікаря та заохотити їх до тривалої співпраці з метою покращення комплаєнсу і прогнозу. Регулярний моніторинг симптомів, загострень і коморбідних станів шляхом застосування спеціальних опитувальників, а також ретельний контроль прихильності та технік інгаляції є основою ведення пацієнтів з ХОЗЛ. Нещодавні оновлення рекомендацій GOLD та Фундації ХОЗЛ наголошують на важливості двох ключових моментів, таких як оцінка симптомів на початку лікування та прийняття рішень стосовно ескалації терапії. Нефармакологічне лікування (припинення куріння, легенева реабілітація) рекомендоване на всіх стадіях ХОЗЛ паралельно з фармакотерапією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Yawn B., Kim V. Treatment Options for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Recommendations and Unmet Needs. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2018 February; 85 (suppl 1): S28-S37.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Асоціація педіатрів України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

XIII КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України

Асоціація дитячих оториноларингологів України

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

До 100-річчя заснування НМАПО ім. П.Л. Шупика

II Конгрес дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю

Актуальні питання дитячої оториноларингології

12-13 жовтня, м. Київ

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька 9)

Основні напрями

- Нові технології та актуальні питання діагностики і лікування захворювань ЛОР-органів у дітей
- Патологія лімфаденоїдного глоткового кільця
- Захворювання гортані, носа і приносових синусів
- Проблеми ранньої діагностики та реабілітації порушень слуху у дітей

За підсумками роботи конгресу буде прийнята резолюція, спрямована на покращення допомоги дітям із захворюваннями ЛОР-органів.

Возможности местной терапии при воспалительных заболеваниях горла

Острые инфекционно-воспалительные заболевания горла широко распространены во всех возрастных группах. В осенне-зимний период актуальность терапии першения и боли в горле значительно возрастает в связи с сезонным подъемом заболеваемости респираторными инфекциями. Одной из самых распространенных патологий этой группы является острый тонзиллит.

Распространенность патологии глотки в мире составляет от 2 до 15% всего населения. Особенно часто болеют дети школьного возраста и подростки. Боль в горле при респираторных инфекциях является второй по частоте жалобой после кашля. По данным А.Н. Машейко (2017), в Украине заболеваемость острым фарингитом и тонзиллитом среди детей за период 2011-2015 гг. возросла в среднем на 6%.

Врачу амбулаторного приема (педиатру, терапевту, семейному врачу) необходимо помнить, что в миндалинах физиологически протекает длительный воспалительный процесс, поэтому нельзя определять миндалины как инфицированные только на основании клинического осмотра. При превышении порога физиологического воспаления в патологический процесс вовлекаются окружающие миндалины ткани, появляются местные клинические симптомы и системные признаки воспаления (Пухлик С.М., 2016).

Острый тонзиллит в 70-95% случаев обусловлен вирусными инфекциями. Наиболее частые из них – аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус. Не исключена роль энтеровирусов (Коксаки В. и соавт.), вируса Эпштейна-Барр, ретровирусов и энтеровирусов. Риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус в детском возрасте редко вызывают воспаление миндалин. Во взрослой популяции до 50% случаев острого тонзиллита вызываются рино- или коронавирусами. Бактериальные возбудители становятся причиной острого тонзиллита в 25-30% случаев. Среди бактериальных возбудителей ведущая роль принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), реже – стрептококкам групп С и G. Достаточно редко встречаются бактериальные тонзиллиты, вызванные *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorrhoeae*, спирохеты, анаэробы (Шамшева О.В., Вальтц Е.А, 2016).

У пациентов с болью в горле с затрудненным глотанием или без него может быть установлен один из трех диагнозов: «острый тонзиллит», «острый фарингит», «острый тонзиллофарингит». Термин «острый тонзиллофарингит» отражает вовлечение в воспалительный процесс и миндалин, и окружающей их слизистой глотки. Отечественными экспертами-отоларингологами предложено использовать термин «острый тонзиллофарингит» для обозначения вирусных процессов и «острый тонзиллит» – для бактериальных тонзиллитов (ангин).

В последние годы возрастает значимость грибковой флоры в формировании острого, рецидивирующего и рекуррентного тонзиллитов. Общее ухудшение экологических условий, широкое и не всегда обоснованное использование антибиотиков и гормональных препаратов ведет к неуклонному росту роли грибковой инфекции. Грибковые поражения глотки стоят на втором месте после отомикозов и составляют порядка 10% от всех форм ангин (Пухлик С.М., 2016) В исследовании К.И. Нестеровой и соавт. (2016) при микробиологическом анализе отделяемого из небных миндалин 126 пациентов с хроническим тонзиллитом грибы получены в 33,3% случаев. При анализе структуры грибковых возбудителей грибы рода *Candida* составили 87,5%. В 49% случаев грибы получены в монокультуре, в 25% случаев – в ассоциации с двумя и более инфекционными агентами, в остальных случаях – с одним инфекционным агентом.

Этиологическая верификация возбудителя, безусловно, является опорным критерием назначения этиотропной терапии. Однако провести подобную верификацию на амбулаторном приеме не так просто. Несмотря на то что микробиологическое исследование мазка из глотки позволяет довольно точно определить микробного возбудителя, данный метод не дает быстрого результата. Поскольку острый тонзиллит, вызванный БГСА, опасен аутоиммунными осложнениями (острая ревматическая лихорадка, ревматический кардит и др.), скорейшее определение возбудителя и назначение этиотропной терапии имеет большое значение. Для дифференциальной диагностики стрептококковых и нестрептококковых тонзиллитов была предложена модифицированная шкала Centor/McIsaac (табл.). Однако даже при максимальном балле по данной шкале вероятность стрептококкового тонзиллита составляет лишь 53%. Альтернативным методом может служить экспресс-тестирование, которое позволяет выявить антиген БГСА достаточно быстро – буквально у постели больного. Ввиду высокой специфичности данный тест не может быть применен в отношении других возбудителей.

Таблица. **Модифицированная шкала Centor/McIsaac**

Критерий	Оценка	
Температура тела >38 °С	1	
Отсутствие кашля	1	
Увеличение и болезненность лимфоузлов	1	
Отечность миндалин и наличие экссудата	1	
Возраст, лет		
3-14	1	
15-44	0	
45 и более	-1	
Баллы	**Риск БГСА-инфекции, %**	**Тактика**
0	1-2	Обследование не требуется. Антибиотикотерапия не показана
1	5-10	
2	11-17	Рекомендовано бактериологическое обследование на БГСА. При положительном результате – антибиотикотерапия
3	28-35	
≥4	51-53	Эмпирическая антибиотикотерапия + бактериологическое исследование на БГСА

Становится понятным, что спектр возбудителей острого тонзиллита достаточно широк, а произвести быструю верификацию патогена сложно. В связи с этим местная терапия острого тонзиллита и тонзиллофарингита широко используется в клинической практике и не теряет своей актуальности. Несмотря на то что местная терапия в ряде случаев не может заменить системную антибактериальную, она оказывает местное антисептическое, противовирусное и противогрибковое действие (Шамшева О.В., Вальтц Е.А., 2016). Одним из мощных антисептиков для местной терапии воспалительных заболеваний горла является гексетидин.

Молекула гексетидина представляет собой производное пиримидина и обладает химической структурой, близкой по своему строению к фактору роста бактерий тиамину. Гексетидин вызывает конкурентное ингибирование тиамина, что приводит к торможению размножения микроорганизмов. Механизм действия объясняет широкий спектр активности молекулы гексетидина в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, аэробов, анаэробов, а также некоторых грибов (дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Histoplasma* и др.). Противовирусная активность гексетидина подтверждена in vitro в отношении ряда респираторных вирусов. Вирулицидные свойства данного средства характеризуются стабильностью и способностью в нетоксических концентрациях в 100 и более раз подавлять инфекционную активность респираторных вирусов и вирусов герпеса (Дерябин П.Г., Галегов Г.А., 2014).

Высокая активность гексетидина в отношении различных бактерий и грибов была установлена в ряде исследований как in vitro, так и in vivo. В работе D.B. Wile и соавт. (1986) добавление гексетидина к слюне уже к концу 2-й минуты опыта уменьшало количество аэробных микроорганизмов на 86%, анаэробных – на 92%. Количество грибов рода *Candida albicans* уменьшалось на 91% на 30-й минуте опыта. Высокая антибактериальная эффективность гексетидина в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов была также подтверждена в работах Matula (1988) и N. Moneib и соавт. (1992). Группа исследователей под руководством D. Hones и соавт. (1997) доказала активность гексетидина в отношении грибов *Candida* путем уменьшения адгезии кандид к клеткам слизистой оболочки. В исследовании И.А. Эйдельштейн и соавт. (2014) определяли чувствительность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* – основного бактериального возбудителя острого тонзиллита – к системным антимикробным препаратам и гексетидину. Было определено 274 штамма *S. pyogenes*, выделенных из ротоглотки. Оценивались показатели $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$, которые составили 8 и 16 мг/л соответственно. Гексетидин демонстрирует бактерицидную активность как в отношении *S. pyogenes* с низким уровнем МПК (4 мг/л), так и с высоким уровнем МПК (16 мг/л) через 24 часа инкубирования. При использовании 0,1 и 0,2% растворов гексетидина через 2 часа отсутствует рост *S. pyogenes* с МПК, равной 4 мг/л, а через 4 часа наблюдается угнетение роста *S. pyogenes* с МПК 16 мг/л.

Формирование биопленок патогенными микроорганизмами представляет собой значительную проблему, поскольку бактерии в составе биопленок устойчивы к воздействию иммунологических механизмов защиты. Матрикс биопленки может связывать, не пропускать и/или инактивировать антибиотики. Образование биопленок в небных миндалинах – возможная причина рецидивирующего и рекуррентного тонзиллита. Одним из преимуществ гексетидина является способность к разрушению и препятствию образования биопленок. На это указывают в своих работах S.P. Gorman и соавт. (2001), Н.А. Геппе, И.А. Дронов (2012). Благодаря способности разрушать биопленки гексетидин оказывает непосредственное антисептическое действие, а также усиливает эффективность системных антибиотиков (Полякова А.С., Таточенко В.К., 2014).

Эффективность гексетидина in vivo в своем клиническом исследовании оценили О.В. Шамшева и Е.А. Вальтц (2016). В данной работе под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 до 15 лет, госпитализированных в стационар с диагнозом «острое респираторное заболевание», протекавшее у всех детей с клиническими проявлениями острого тонзиллофарингита, у половины детей – с явлениями ринита, а также ларинготрахеита, трахеобронхита и бронхита. В группе детей, получающих гексетидин, отмечалось достоверно более быстрое, по сравнению с контрольной группой, уменьшение продолжительности таких симптомов, как гиперемия и боль в горле. Эти данные могут служить аргументом для включения препаратов на основе гексетидина в комплексную терапию острого тонзиллита, тонзиллофарингита.

Одним из таких препаратов является Стоматидин®, который хорошо известен украинским врачам как мощный орофарингеальный антисептик. Препарат прежде всего хорошо известен в стоматологии. Также начинает обретать популярность в области лечения боли в горле. Его все чаще назначают врачи при инфекционно-воспалительных заболеваниях горла, острых респираторных вирусных инфекциях. Это обусловлено в первую очередь широким спектром антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активности, а также высоким профилем безопасности препарата. Универсальный механизм действия лекарственного средства Стоматидин®, его широкий спектр активности в отношении распространенных возбудителей тонзиллита и данные клинических наблюдений позволяют рекомендовать Стоматидин® для местного лечения острого тонзиллита вирусной, бактериальной или грибковой природы.

Таким образом, под острым тонзиллитом понимают воспаление миндалин, превышающее физиологический порог и сопровождающееся характерной клинической симптоматикой. Термином «острый тонзиллофарингит» принято обозначать вирусные процессы, а термином «острый тонзиллит» – бактериальные. В связи с трудностями быстрой этиологической верификации возбудителя оправданным является применение местных орофарингеальных антисептиков. Стоматидин® – препарат гексетидина с широким спектром действия в отношении основных возбудителей тонзиллита, хорошей переносимостью и высокой репутацией.

Подготовила ***Мария Марчук***

Моксифлоксацин Сандоз®

ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПРОТИДІЯ ОСНОВНИМ ТИПАМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ*[1]

- Висока ефективність по відношенню до найчастіших збудників респіраторних захворювань[1,3]
- Завдяки особливостям будови молекули запобігає виникненню антибіотикорезистентних бактерій[1,2]
- Найвища ефективність до антибіотикорезистентних штамів *Streptococcus pneumoniae*[1,2]

*під основними типами антибіотикорезистентності маються на увазі наступні механізми: ензиматична інактивація антибіотику, здатність бактерій активно виводити антибактеріальні препарати з клітини (ефлюкс), зміна структури бактерій внаслідок мутацій (селекція резистентних форм) та ін.1. Miravitlles M. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2005; 6(2): 283-293. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг, РП UA/16489/01/01. 3. Barberan RT et al. Rev Esp Quimioter 2008;21:45–59

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. | ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

SANDOZ A Novartis Division

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-04-МОК-АИГ-0818

Практические аспекты применения моксифлоксацина в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) остаются серьезной медико-социальной проблемой. Несмотря на достигнутые успехи медицинской науки, смертность от хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и пневмонии остается высокой.

По оценкам экспертов, ХОЗЛ имеет место у 15% взрослого населения развитых стран, ежегодно данная патология является причиной более чем 3 млн летальных исходов (Козлов Р.С., Зайцев А.А., 2017). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмония – третья по частоте причина смерти. Во всем мире от пневмонии погибло детей больше, чем от ВИЧ-инфекции, малярии и кори вместе взятых (Островский Н.Н., 2018). Нерациональное использование антибактериальных средств ухудшает исход заболевания, а также влечет за собой экономические потери и селекцию антибиотикорезистентных штаммов (Юдина Л.В., 2017).

В соответствии с действующими в Украине протоколами лечения пневмонии и ХОЗЛ к основным классам антибиотиков для лечения ИНДП относятся пенициллины, цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны. На момент появления первых хинолонов (налидиксовой кислоты) никто не мог предположить, что эти препараты прочно войдут в клиническую практику, тем не менее сегодня фторхинолоны – незаменимый класс при ведении пациентов с ИНДП.

Налидиксовая кислота, которую начали использовать еще в 1960-х годах, обладала ограниченным действием (только в отношении некоторых грамотрицательных возбудителей) и применялась лишь для лечения инфекций мочевыводящих путей. Введение фтора в молекулу хинолонов значительно расширило спектр противомикробной активности. Первым широко доступным фторированным хинолоном стал норфлоксацин. Некоторые молекулы хинолонов (тосуфлоксацин, грепафлоксацин) были отозваны с рынка, другие, например ципрофлоксацин, до сих пор широко используются в практике (Сидоренко С.В., 2010). Одной из новейших молекул является моксифлоксацин – представитель IV поколения фторхинолонов.

Как и другие фторхинолоны, моксифлоксацин действует бактерицидно путем угнетения бактериальных топоизомераз II и IV типа. Эти ферменты принимают участие в репликации микробной ДНК, в результате их блокады рост и размножение бактерий подавляются, что приводит к гибели возбудителя. Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV, в грамотрицательных – топоизомераза II (Страчунский Л.С., Кречиков В.А., 2001). Классические фторхинолоны ингибируют только один из ферментов, другой остается интактным. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность лишь одного фермента. Моксифлоксацин ингибирует оба фермента, вследствие чего значительно расширяется спектр его действия, а также снижается вероятность селекции резистентных штаммов. Считают, что молекулы фторхинолонов, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это можно объяснить тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов. Вероятность таких мутаций достаточно низкая. Другим возможным механизмом резистентности является выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки. Наиболее подвержен эффлюксу норфлоксацин, тогда как моксифлоксацин практически не выводится из клеток (Мостовой Ю.М., Константинович Т.В., 2014).

Моксифлоксацин – фторхинолон расширенного антибактериального спектра, что объясняется его двойным механизмом действия. Препарат активен в отношении грамположительных возбудителей (пневмококка, стафило- и стрептококков) и при этом сохраняет активность против грамотрицательных бактерий (сопоставим с ципрофлоксацином по действию на *Enterobacteriaceae*). По антисинегнойной активности моксифлоксацин уступает ципрофлоксацину, но, несмотря на это, в отличие от последнего имеет высокий бактерицидный индекс против анаэробов, сопоставимый с таковым метронидазола. Что касается анаэробов, то в данном случае моксифлоксацин обладает такой же эффективностью, как амоксициллин/клавуланат и карбапенемы; он также высокоактивен в отношении атипичных респираторных патогенов *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Таким образом, моксифлоксацин имеет один из самых широких спектров антибактериального действия среди существующих антибиотиков (Мостовой Ю.М., Константинович Т.В., 2014).

Молекула моксифлоксацина характеризуется благоприятным профилем фармакокинетики. Моксифлоксацин обладает высокой (более 90%) биодоступностью, хорошо проникает через гистогематические барьеры и быстро распределяется в тканях и биологических жидкостях, создавая высокие концентрации в легочной ткани, слизистой оболочке бронхов, околоносовых пазухах, альвеолярных макрофагах и других органах и тканях. Высокие внутриклеточные концентрации моксифлоксацина обеспечивают эффективную эрадикацию атипичных (внутриклеточных) патогенов (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013). Период полувыведения моксифлоксацина составляет около 12 ч, что в совокупности с низкими минимальными подавляющими концентрациями в отношении потенциальных патогенов позволяет принимать препарат всего 1 раз в день. Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации системой цитохрома Р450 в печени, препарат выводится из организма почками как в неизмененном виде, так и в виде неактивных метаболитов; приблизительно 45% неизмененного препарата выводится с мочой и калом. Существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) и печени не выявлено (Федорова О.А., 2014; Мостовой Ю.М., Константинович Т.В., 2014).

Вышеописанные характеристики моксифлоксацина позволяют говорить о том, что данный препарат является универсальным антибиотиком широкого спектра действия, который обладает оптимальным профилем фармакокинетики и низким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов. Однако проблема антибиотикорезистентности, сохраняющая высокую актуальность в глобальном масштабе, требует бережного отношения к имеющимся молекулам, взвешенного и рационального их использования. В каких случаях для лечения ИНДП может быть применен моксифлоксацин?

Таблица. **Антибиотикотерапия НП в амбулаторных и стационарных условиях**

Группа больных	Вероятный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
I группа (НП легкого течения у лиц без сопутствующей патологии и тех, кто не принимал в последние 3 мес антибиотики)	*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы	Per os: амоксициллин или макролид (при подозрении на атипичный характер возбудителя)	Per os: макролид, или доксициклин, или фторхинолон III-IV поколения при неэффективности аминопенициллина. Аминопенициллин или фторхинолон III-IV поколения при неэффективности макролида
II группа (НП легкого течения у лиц с сопутствующей патологией и/или тех, кто принимал антибиотики в последние 3 мес)	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, семейство *Enterobacteriaceae*, респираторные вирусы	Per os: амоксициллин/клавуланат или цефуроксим/аксетил	Per os: добавить к β-лактаму макролид или монотерапия фторхинолоном III-IV поколения
III группа (госпитализированные в терапевтическое отделение с НП средней тяжести)	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичные возбудители, грамотрицательные энтеробактерии, респираторные вирусы	Парентеральное введение (в/в, в/м): аминопенициллин (защищенный) + макролид (per os) или цефалоспорин III поколения + макролид (per os)	В/в введение: фторхинолон III-IV поколения, или карбапенем (неактивный в отношении синегнойной палочки эртапенем) + макролид (per os), или цефалоспорин V поколения (цефтаролин) + макролид (per os)
IV группа (госпитализированные в отделение интенсивной терапии с тяжелым течением НП)	*S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, грамотрицательные энтеробактерии, *Pseudomonas spp.*, респираторные вирусы, полимикробные ассоциации	В/в применение: защищенный аминопенициллин + макролид или цефалоспорин III поколения + макролид, или эртапенем + макролид, или цефалоспорин V поколения (цефтаролин) + макролид	В/в применение: фторхинолон III-IV поколения + β-лактам
		При подозрении на *P. aeruginosa* в/в применение: цефалоспорин III-IV поколения (активный в отношении синегнойной палочки) + аминогликозид или ципрофлоксацин (левофлоксацин)	В/в применение: карбапенем (имипенем, или меропенем, или дорипенем) + аминогликозид или ципрофлоксацин (левофлоксацин)

Примечания: в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно.

В отечественной практике терапия пневмонии и ХОЗЛ регламентирована приказами Министерства здравоохранения (МЗ) Украины (от 19.07.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», от 27.07.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень»), а также унифицированным протоколом «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика» (2016).

Согласно действующим рекомендациям, фторхинолоны III-IV поколения в лечении негоспитальной пневмонии (НП) служат альтернативными препаратами при неэффективности антибиотиков первой линии (табл.). Фторхинолоны также показаны в случае ранней (до 5 сут) госпитальной пневмонии без факторов риска синегнойной инфекции.

Эффективность антибиотикотерапии оценивают через 48-72 ч от начала лечения. Критериями эффективной антибитикотерапии у пациентов с пневмонией являются:

- уменьшение выраженности интоксикации;
- снижение температуры тела;
- отсутствие признаков дыхательной недостаточности.

Если до начала лечения у пациента эти признаки отсутствовали, следует ориентироваться на общее состояние и динамику лабораторных показателей. При отсутствии эффекта терапии первой линии необходимо назначить альтернативный препарат (фторхинолон III-IV поколения).

Что касается пациентов с ХОЗЛ, то согласно приказу МЗ Украины № 555 антибиотикотерапия показана при наличии 3 кардинальных признаков, таких как усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Кроме того, антибактериальные препараты следует назначать лицам, требующим механической вентиляции (инвазивной или неинвазивной). В качестве начальной антибиотикотерапии, как правило, используется аминопенициллин, макролид или тетрациклин. Критерием эффективности антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ служит не только клинический ответ, но и частота рецидивов. Известно, что более продолжительные ремиссии отмечаются у тех больных, у которых удалось добиться полной эрадикации этиологически значимого микроорганизма. В случае неполной эрадикации антибиотикотерапия лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные. Согласно исследованиям Wilson и соавт. (2002, 2004), терапия хинолонами в сравнении с применением стандартных антибиотиков ассоциировалась с более быстрым регрессом симптомов, меньшей вероятностью неудач лечения, меньшей потребностью в дополнительных антибиотиках, а также с меньшей частотой рецидивов обострений в последующие 6 мес. Вместе с тем необходимо помнить, что фторхинолоны остаются препаратами резерва в лечении ХОЗЛ и рекомендованы только при осложненных обострениях.

Таким образом, моксифлоксацин – мощный фторхинолон IV поколения с широким спектром антибактериального действия и высокой антипневмококковой активностью. В лечении ИНДП моксифлоксацин является альтернативным препаратом при неэффективности стартовых антибиотиков. Нерациональное назначение респираторных фторхинолонов может привести к дискредитации данной группы антибиотиков, селекции резистентных штаммов. Бережное отношение к имеющимся молекулам фторхинолонов обеспечивает клинический успех в тех ситуациях, где бессильны другие антимикробные средства.

Подготовила ***Мария Марчук***

И.А. Митюряева, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Эффективность универсальной противовирусной терапии при ОРВИ

И.А. Митюряева

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к наиболее распространенным заболеваниям в детской и взрослой популяциях. Недостаток эффективных и безопасных методов этиотропной терапии ОРВИ приводит к росту числа бактериальных осложнений и нерациональному применению антибиотиков. Данные международной программы «ЭРМИТАЖ» продемонстрировали эффективность универсального и безопасного метода противовирусной терапии ОРВИ, что делает их актуальными как для педиатров, так и для врачей общего профиля.

ОРВИ занимают первое место в общей структуре заболеваемости. В подавляющем большинстве случаев возбудителями ОРВИ становятся вирусные инфекции, которых насчитывается более 200 видов. Ключевой эпидемиологической проблемой ОРВИ является отсутствие совершенных методов этиотропной противовирусной терапии. В связи с этим в последние годы продолжается рост числа осложнений респираторных инфекций. Возрастает и частота применения антибактериальных препаратов (АБП) у пациентов с ОРВИ, несмотря на общепринятые рекомендации по ограничению их использования в лечении данной группы заболеваний.

Критериями выбора противовирусного препарата для лечения ОРВИ является его безопасность и возможность применения у детей, пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе при аллергических патологиях, для которых характерны затяжное течение, замедленный ответ на терапию и частое развитие осложнений. Разработка противовирусных препаратов, напрямую воздействующих на иммунную систему человека, не привела к значительным успехам в лечении ОРВИ. Так, группа индукторов интерферона не рекомендуется к рутинному применению без оценки состояния иммунной системы пациента, что обусловлено ростом частоты аутоиммунных заболеваний. Для ингибиторов нейраминидазы, специфически воздействующих на вирус гриппа А, характерна токсичность, что ограничивает их использование в терапии у пациентов младшего детского возраста. Кроме того, в настоящее время отмечается рост числа штаммов вируса гриппа, резистентных к этиотропной терапии, а также снижение эффективности ингибиторов нейраминидазы (в частности при вирусе гриппа H7N9), в том числе при использовании в высоких дозах. В условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики определение типа возбудителя и его чувствительности к терапии нередко затруднительно, что обусловливает использование препаратов с универсальной противовирусной активностью. Нельзя обойти стороной и такую клиническую проблему, как позднее обращение пациентов с ОРВИ за медицинской помощью. К сожалению, несвоевременное начало терапии иммуномодулирующими препаратами сводит ее эффективность к минимуму.

Таким образом, выбор универсальных противовирусных препаратов, т. е. обладающих эффективностью при любой этиологии ОРВИ, применимых с раннего детского возраста, существенно ограничен. Препарат Эргоферон, созданный на основе десятичных разведений антител к интерферону-γ (ИФН-γ), CD4-рецептору и гистамину, обладает универсальной эффективностью при ОРВИ и отвечает высоким требованиям безопасности. В отличие от стандартных индукторов интерферона Эргоферон не влияет на иммунитет напрямую, но оказывает воздействие на процессы саморегуляции иммунной системы.

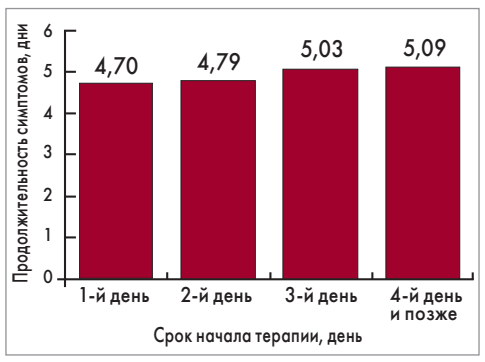


Рис. 1. Средняя продолжительность симптомов заболевания в зависимости от дня начала терапии (в днях)

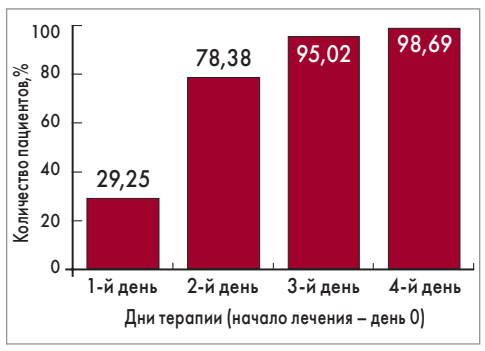


Рис. 2. Количество пациентов с нормальной температурой тела ≤37°С на фоне лечения в зависимости от дня терапии

В 2017 г. были опубликованы результаты крупной научной работы – международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». Целью исследования было изучить эффективность применения препарата Эргоферон в условиях амбулаторной практики и получить дополнительные данные по эффективности и безопасности препарата у взрослых и детей, в том числе при позднем начале терапии (через 48 и 72 ч от начала заболевания), а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Программа «ЭРМИТАЖ» является редким по масштабности исследованием в области противовирусной терапии ОРВИ: общее количество участников насчитывало 8411 пациентов. Большая часть популяции исследования состояла из пациентов детского возраста (n=6005). Вместе с тем максимальный возраст участников достиг 90 лет, что делает результаты исследования актуальными не только для педиатрической популяции, но и для семейных врачей. Дизайн исследования был максимально приближен к условиям реальной клинической практики:

- оценивалась эффективность терапии, назначенной в первые 3-4 дня после начала ОРВИ;
- учитывался фактор сопутствующей аллергической патологии;
- отсутствовали ограничения по степени тяжести ОРВИ.

Только половина участников (50,1%) получала Эргоферон в рамках комплексного лечения, что дает возможность оценить эффективность препарата при использовании в виде монотерапии. Программа включала пациентов из стран Европы и Азии (Грузия, Азербайджан, Армения, Казахстан, Киргизия, Монголия, Таджикистан, Узбекистан). Важно также отметить, что в исследовании использовались передовые методы статистической обработки данных: дисперсионный анализ ANOVA/ANCOVA, метод Каплана-Майера для оценки функции рисков и средних времен жизни.

Одним из ключевых достижений программы «ЭРМИТАЖ» стало подтверждение эффективности назначения Эргоферона даже на 4-е сутки заболевания. Так, несмотря на значимость раннего начала лечения, разница в длительности всех симптомов заболевания у пациентов, начавших лечение в 1-е и 4-е сутки, составила всего 0,39 сут (9,4 ч). У пациентов с тяжелым течением заболевания (84 детей и 67 взрослых) время до разрешения всех симптомов заболевания составило 5,88±0,22 дня у детей и 6,15±0,25 дня у взрослых (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=0,213, df=1, p=0,643). Среднее время купирования лихорадки составило 3,56±0,26 и 2,46±0,17 дня (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=12,135, df=1, p=0,0005), интоксикации – 3,52±0,27 и 2,91±0,185 дня (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=3,46, df=1, p=0,063), симптомов со стороны носа – 4,73±0,65 и 3,79±0,31 дня (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=5,176, df=1, p=0,023); симптомов со стороны горла – 5,41±0,4 и 4,37±0,41 дня (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=4,42, df=1, p=0,0355) для детей и взрослых соответственно. Таким образом, противовирусное действие препарата Эргоферон, усиленное за счет одновременного воздействия на систему ИФН и CD4+рецепторы, обеспечивает выраженный клинический эффект даже при позднем начале терапии (рис. 1).

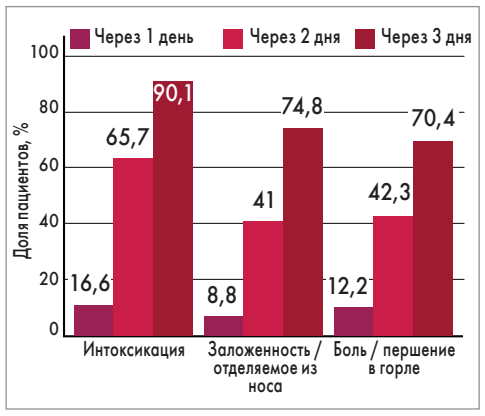


Рис. 3. Доля пациентов, достигших купирования симптомов ОРВИ через 1, 2 и 3 дня лечения

Продолжительность лихорадки составила в среднем 1,99±0,87 дня, при этом у 29,25% пациентов лихорадка купировалась через 1 день от начала лечения Эргофероном, у 78,38% – через 2 дня; более чем у 95% пациентов через три дня терапии не отмечалось повышенной температуры тела (рис. 2).

Эргоферон нормализует температуру тела уже после 1-го дня лечения у 29% пациентов, после второго – у 78%.

В исследовании ЭРМИТАЖ уже через два дня терапии Эргофероном у 65,7% пациентов наблюдалось исчезновение симптомов интоксикации, у 42,3% – боли / першения в горле, у 41% – заложенности / отделяемого из носа (рис. 3).

Эргоферон уже через 2 дня устраняет симптомы интоксикации у 65% пациентов, катаральные – у 42%.

Препарат Эргоферон продемонстрировал эффективность при ОРВИ любой степени тяжести как в комплексной, так и в монотерапии. У пациентов, получавших дополнительные препараты, Эргоферон повышал эффективность лечения. Курс лечения в среднем составил 5 дней.

Отдельное внимание необходимо уделить результатам программы «ЭРМИТАЖ», полученным в группе больных с сопутствующей аллергической патологией. Продолжительность основных симптомов заболевания у пациентов с аллергией была несколько больше, чем без аллергии (ANOVA, фактор «аллергия», p<0,0001). Быстрее всего нормализовалась температура тела (2,11 и 2,3 сут

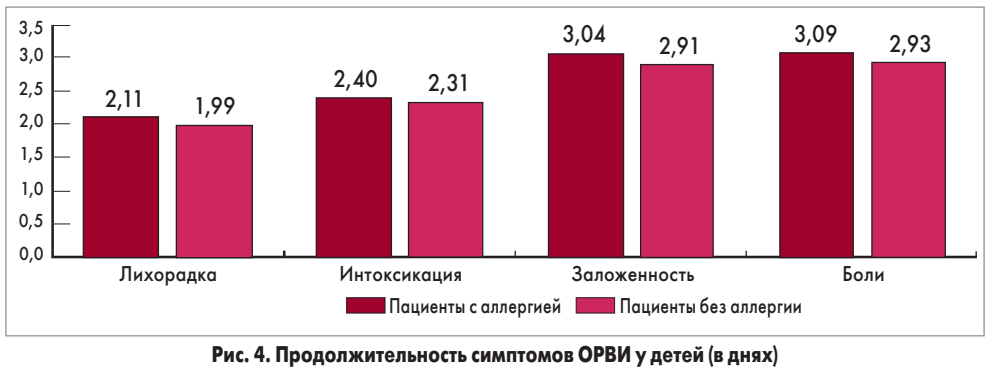


Рис. 4. Продолжительность симптомов ОРВИ у детей (в днях)

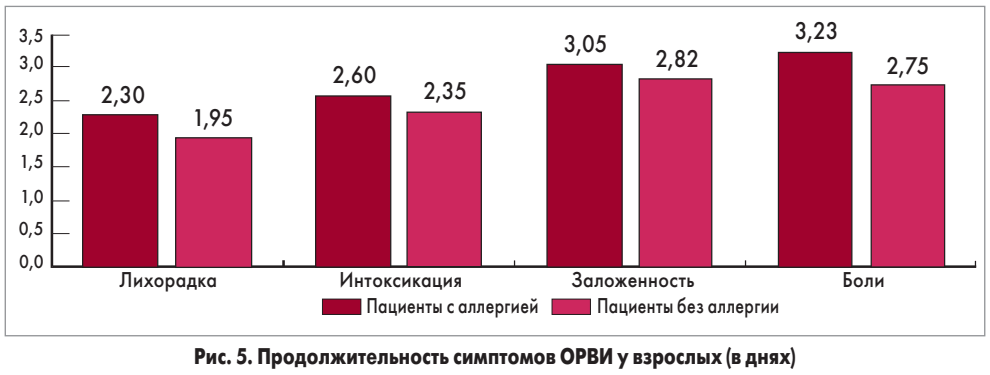


Рис. 5. Продолжительность симптомов ОРВИ у взрослых (в днях)

у детей и взрослых соответственно), чуть позже были купированы симптомы интоксикации (2,4 и 2,6 сут), катаральные симптомы в среднем продолжались 3 сут, лишь симптомы со стороны горла у взрослых несколько дольше – 3,23 сут (ANOVA, фактор «возраст» χ^2=13,5, df=1, p<0,0001). Вместе с тем продолжительность клинических проявлений ОРВИ/гриппа у детей с аллергией превышала таковую у детей без аллергии максимум на 0,19 сут (4,6 ч), а у взрослых максимум на 0,48 сут (11,5 ч). Терапия Эргоферoном сопровождалась отсутствием индуцированных ОРВИ обострений бронхиальной астмы (БА) у детей (единичный случай обострения БА наблюдался в группе взрослых пациентов). Таким образом, благодаря разведениям антител к гистамину в составе Эргоферона на купирование основных клинических проявлений ОРВИ у пациентов с аллергией уходило в среднем лишь на несколько часов больше, чем в общей популяции исследования. Продолжительность симптомов ОРВИ в исследовании ЭРМИТАЖ у пациентов с аллергией и без аллергии в разных возрастных группах показана на рисунках 4 и 5.

Эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа сопоставима во всех возрастных группах, в т. ч. у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

В ходе исследования было обнаружено, что 14,75% (n=1241) пациентов дополнительно получали антибактериальную терапию. Похожие данные были получены в программе FLU-EE, где частота назначения АБП в среднем составила 13,4%, а при позднем обращении количество их назначений возрастало более чем в 2 раза – до 31,6%. Общее количество пациентов, получавших антибактериальную терапию, составило 1241 (14,8%) человек, 71,0% из них (n=881) получили АБП уже в первый день лечения (до начала приема Эргоферона либо совместно с ним). Сопутствующая АБП была обусловлена такими факторами, как позднее обращение за медицинской помощью, тяжелое течение заболевания, а также необоснованное назначение АБП с профилактической целью. Системные АБП на второй и последующий дни лечения Эргоферoном были назначены 279 (3,3%) пациентам (рис. 5).

Согласно результатам исследования «ЭРМИТАЖ», количество неблагоприятных явлений, зарегистрированных на фоне приема Эргоферона, было меньше, чем при течении ОРВИ и гриппа без применения противовирусной терапии.

Выводы

1. Эргоферон обладает широким противовирусным спектром действия и может использоваться для лечения гриппа и ОРВИ у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 90 лет, в том числе у лиц с сопутствующей аллергической патологией.

2. Курс лечения Эргоферoном составляет в среднем 4-5 дней. При тяжелом течении ОРВИ и сопутствующей аллергической патологии курс лечения может увеличиваться в среднем до 6 и 7 дней у детей и взрослых соответственно.

3. Монотерапия Эргоферoном, как и его применение в составе комплексного лечения, обеспечивает быстрый терапевтический эффект: у 29,3% пациентов лихорадочный синдром был полностью купирован к окончанию первого дня.

4. Эргоферон высокоэффективен как при раннем, так и при позднем назначении (на 4-е сутки заболевания).

5. Использование Эргоферона значительно сокращает количество, а в половине случаев (49%) позволяет полностью исключить прием средств для симптоматической терапии ОРВИ и гриппа.

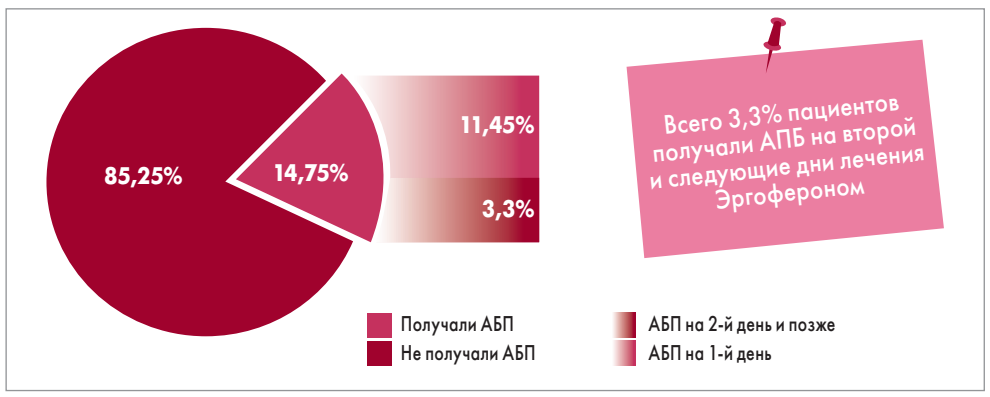


Рис. 6. Доля пациентов, которые получали и не получали антибактериальную терапию на фоне применения Эргоферона

6. При тяжелом течении ОРВИ использование Эргоферона сокращает длительность клинических проявлений и повышает эффективность этиотропной терапии.

7. Применение препарата Эргоферон для лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями было эффективным и не приводило к увеличению лекарственной нагрузки.

8. Эргоферон безопасен и хорошо переносится пациентами. Редкие нежелательные явления, отмеченные в процессе лечения, не имели причинно-следственной связи с приемом препарата. Применение Эргоферона сопровождалось низкой частотой бактериальных осложнений.

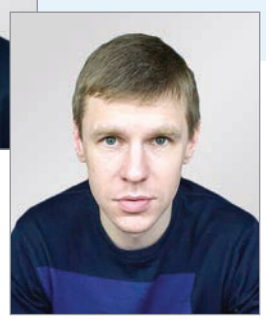
9. Использование препарата Эргоферон в амбулаторно-поликлинической практике позволяет эффективно и безопасно лечить грипп и ОРВИ любой этиологии, что сопровождается уменьшением частоты бактериальных осложнений, сокращает лекарственную нагрузку на пациента. Указанные результаты прослеживаются во всех странах – участниках проекта, независимо от климата и географического положения.

В.В. Березнюк, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
І.В. Березнюк, Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 8

Роль правильного діагнозу та вибору тактики лікування в запобіганні ускладнень захворювання

Випадки з клінічної практики

В.В. Березнюк



І.В. Березнюк

При будь-якому захворюванні надзвичайно важливе значення має правильне та своєчасне встановлення діагнозу, а отже, правильно вибрана тактика лікування – це запорука успіху повного одужання пацієнта. Проте лікарі першого – третього рівнів медичної допомоги часто спостерігають помилки, що призводять до серйозних ускладнень. Останні потребують термінового перегляду діагнозу, коригування терапії та навіть хірургічного втручання. Найчастіше такі помилки пов'язані з некоректним діагнозом та недотриманням протоколів лікування.

Розглянемо кілька випадків на прикладі досить простої на перший погляд патології, що має тенденцію до високої частоти самостійного одужання, – гострого середнього отиту (ГСО).

Актуальність

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема ГСО, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань вуха, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі отоларингологічної патології) показників. В Україні допомогу хворим на ГСО надають оториноларингологи, лікарі загальної практики, педіатри. Лікарі загальної практики – сімейної медицини здебільшого першими контактують з пацієнтами з ГСО [3].

Хворі на гострий отит становлять близько 14% серед усіх пацієнтів, що звертаються з приводу ЛОР-патології. У структурі ЛОР-захворюваності зазначена патологія посідає друге місце після гострих риносинуситів (ГРС), частка яких становить 25% [2].

ГСО – запальний процес, що охоплює слизову оболонку всіх повітроносних порожнин середнього вуха: барабанної порожнини, клітин соскоподібного відростка та слухової труби. Зазвичай виникає як коморбідний процес на тлі ГРС (здебільшого вірусного).

Актуальність ГСО зумовлена насамперед наявністю інтенсивного болю у вусі, який є клінічним синдромом, що проявляється нестерпними відчуттями у вусі та призводить до вираженого зниження якості життя пацієнтів [1].

Діагностика

Запорука успіху в лікуванні – ретельна діагностика та адекватна фармакотерапія препаратами з доведеною ефективністю не лише ГСО, а й коморбідних захворювань, на тлі яких розвивається отит. Найчастіше спостерігаються ГРС й алергічний риніт.

Діагноз ГСО встановлюється на підставі клінічних даних (скарги пацієнта, анамнез, симптоми та ознаки хвороби, дані огляду), а також на основі суб'єктивного оцінювання тяжкості хвороби самим пацієнтом.

У хворих на рецидивуючий середній отит слід брати до уваги стан верхніх дихальних шляхів, носоглотки, алергологічний та імунологічний статус, наявність вад розвитку лицевого черепа, наявність секреторного отиту між рецидивами, епідеміологічний анамнез [3].

Основними об'єктивними методами дослідження є отоскопія (найголовніший), отомікро- та отоендоскопія (якщо є можливість). Серед додаткових методів обстеження може бути загальний аналіз крові, аудіометрія, тимпанометрія, КТ, МРТ і т. д.

Важливе місце у встановленні діагнозу ГСО мають скарги пацієнта: специфічні (оталгія, зниження слуху) та неспецифічні (гарячка, дратівливість, зниження апетиту тощо). Проте найвиразнішим симптомом є, безперечно, сильний вушний біль.

Слід зауважити, що більшість сучасних протоколів лікування ГСО, а також експерти міжнародної групи Кокранівського співробітництва [5, 6] акцентують увагу лікарів саме на необхідності адекватного знеболення.

Зазначено, що «адекватне знеболення на початковій стадії ГСО є важливим для результату лікування» та «пізніший початок знеболення може сприяти стійкості больової реакції й призвести до тривалого дискомфорту».

Як лікують ГСО в Україні

Вибір тактики лікування ГСО в Україні (рис. 1) регламентується відповідною клінічною настановою надання медичної допомоги [3] і умовно поділяється на:

- симптоматичне лікування (знеболення);
- обрання тактики уважного спостереження чи антибіотикотерапії.

Щодо симптоматичного лікування, то основними засобами, що впливають як на процес запалення, так і на механізм болю, є ненаркотичні аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати системної дії. Терапія вказаними засобами досить широко використовується в практиці, однак їхня дія уповільнена [2].

З приводу комплексного впливу на механізм запалення та формування больового синдрому, то важливим і необхідним є використання протизапальних препаратів з топічною дією, зокрема комбінації лідокаїну та феназону. Лідокаїн пригнічує практично всі нервові імпульси, у тому числі больові, та в кілька разів ефективніший, ніж інші анестетики [10]. Як свідчать результати низки експериментальних досліджень, місцева знеболювальна дія лідокаїну більш інтенсивна та тривала в комплексі з феназоном [11].

Французький препарат Отипакс®, який використовується при перших ознаках ГСО – болю у вусі, був першим у світовій практиці та добре себе зарекомендував. Комбінація феназону з лідокаїном, що входить до складу Отипаксу, забезпечує швидкий, виражений та тривалий знеболювальний ефект при ГСО без перфорації барабанної перетинки (БП). Вже через кілька хвилин після інстиляції зменшується біль та гіперемія БП. Існує багаторічний досвід використання Отипаксу в пацієнтів з ГСО різних вікових категорій (як у дітей від 1 місяця, так і в дорослих). Зазначене свідчить про високий рівень безпечності Отипаксу, що досягається завдяки високій локальній концентрації активних інгредієнтів за відсутності системної дії [2].

У певних випадках лікар може обрати тактику уважного спостереження, що полягає у відтермінованій антибіотикотерапії, а саме призначенні симптоматичного лікування і спостереженні за пацієнтом протягом 48 год. Зазвичай, окрім симптоматичного лікування, рекомендують антибіотики. При супутньому риносинуситі лікар також може призначити відповідну терапію.

Труднощі етіологічного лікування ГСО очевидні, оскільки вірусна інфекція є актуальною лише в перші години (рідше дні) захворювання. У зв'язку з цим противірусні засоби використовують лише в разі тяжкого перебігу захворювання (в перші години (дні). Етіологічне лікування небактеріальних форм ГСО не потребує призначення системних антибіотиків, оскільки використання останніх для профілактики бактеріальних інфекцій заборонено! Крім того, встановлено, що антибіотики практично не впливають на больовий синдром [1]. Антибактеріальна терапія ГСО не забезпечує симптоматичне полегшення болю в перші 24 год терапії, і навіть після 3-7 днів може спостерігатися постійний біль у 30% дітей віком до 2 років [7].

При лікуванні ГСО досить часто практикується місцеве застосування антибіотиків у вигляді вушних крапель з антибактеріальним компонентом [8]. Ефективність такого лікування сумнівна, особливо при неперфоративному середньому отиті. Антибіотики, що входять до складу цих крапель, через неперфоровану БП не потрапляють до порожнини середнього вуха [9].

Особливу увагу варто звертати на вибір антибіотикотерапії, оскільки саме на цьому етапі ми спостерігаємо значну кількість помилок.

Насамперед потрібно впевнитись у 100% необхідності призначення антибактеріального препарату (рис. 2).

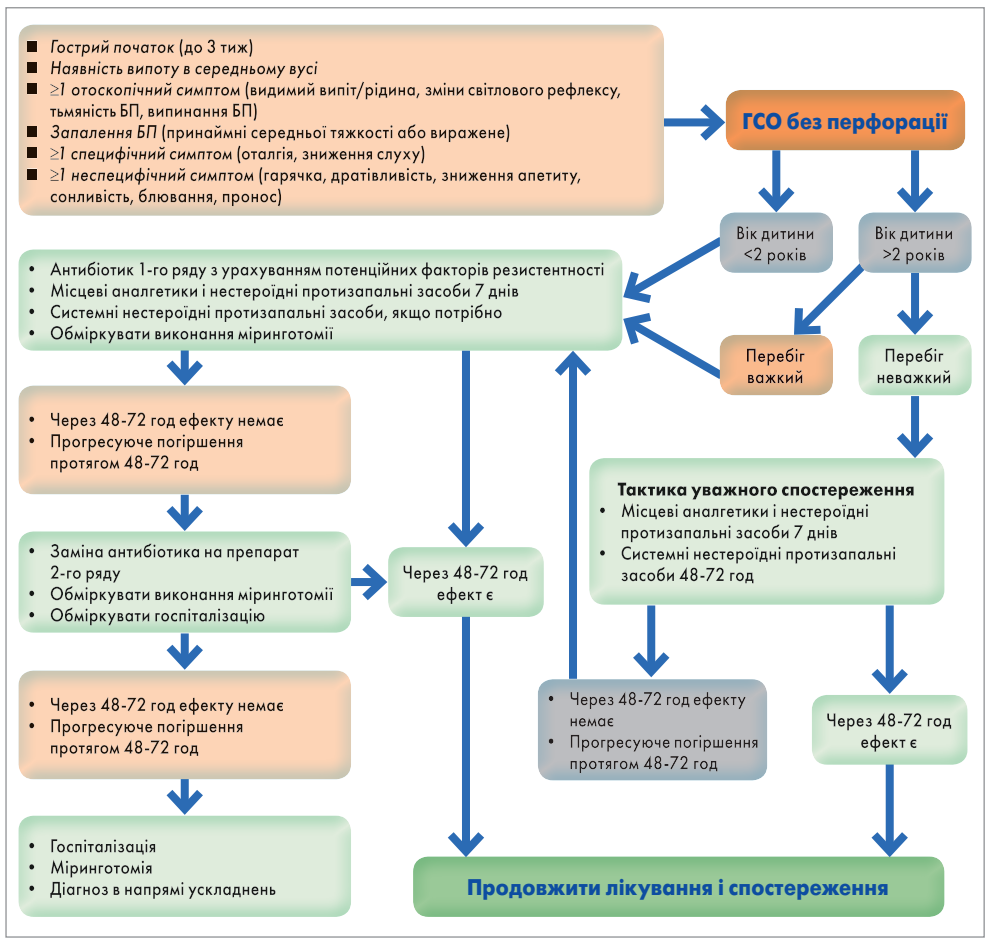


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів (дорослих та дітей) з ГСО без перфорації лікарями, які надають ПМД*
*Примітка: *Алгоритм ведення пацієнтів з ГСО з перфорацією див. у клінічній настанові «Гострий середній отит».*

Таблиця. Лікарські засоби для лікування ГРС на основі наявних доказових даних [12, 13]

Антибіотики	
Клінічна характеристика та дослідження ефективності	**Рекомендації, що базуються на засадах доказової медицини**
• Яскравий і швидкий клінічний ефект при ГБРС • Сприяють ерадикації інфекції • Основними збудниками ГБРС є *S. pneumoniae, H. influenzae* та *M. catarrhalis*)* • В Україні 100% штамів вказаних патогенів виявилися чутливими до амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою* • Дані щодо чутливості *S. pneumoniae* та *H. influenzae* (в Україні) до цефтріаксону дозволяють розглядати цей препарат в якості терапії 2-ї лінії для лікування ГБРС* • Макроліди для емпіричної терапії призначають у разі бактеріальних інфекцій, викликаних атиповими мікроорганізмами: гострий бактеріальний синусит, ГСО або при наявності протипоказань для призначення захищених амінопеніцилінів	Антибіотики рекомендовані: • для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій (гострого бактеріального синуситу, ГСО) • для терапії 1-ї лінії – амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою • для терапії 2-ї лінії – цефалоспорини III покоління

**Відповідно до дослідження з вивчення типових патогенів та антибіотикорезистентності в пацієнтів із ГБРС в Україні (SOAR).*

Рис. 2. Антибактеріальні лікарські засоби. Обґрунтування призначення при ГРС та ГСО

Якщо відповідь позитивна, то варто керуватися згаданою вище клінічною настановою надання медичної допомоги при ГСО [3] та уніфікованим протоколом лікування ГРС [12] (з якого найчастіше починається ГСО). Перевагу слід надавати терапії 1-ї лінії (таблиця).

Антибіотикотерапія призначається емпірично тим пацієнтам, які відповідають критеріям для бактеріального гострого риносинуситу (БГРС) або тим, які мають тяжкий перебіг хвороби [12].

Можливі ускладнення

Загальноприйнятий курс лікування ГСО становить 10 днів. Якщо лікар не задоволений станом пацієнта після 10-го дня терапії, сумнівається в правильному діагнозі / супутніх патологіях, потрібно скерувати хворого для отримання допомоги у вищі ланки.

Симптоми, на наявність яких потрібно особливо звернути увагу:

- сильний нестерпний вушний біль (симптоматична терапія не допомагає);
- набряк біля вуха;
- нудота, блювання;
- сильний головний біль;
- запаморочення, порушення рівноваги;
- асиметрія обличчя.

Ускладнення ГСО трапляються дуже рідко, але вони серйозні та можуть загрожувати життю. Запалення може поширитися в межах вискової кістки – може виникнути запалення соскоподібного відростка (мастоїдит), ураження лицевого нерва, гнійне запалення лабіринту внутрішнього вуха (лабіринтит). Запалення також може перейти в порожнину черепа і тоді може розвинутися менінгіт чи абсцес мозку. Надзвичайно рідко отит є причиною сепсису [3].

Нижче ми наведемо два клінічних випадки, коли рання та більш точна діагностика, і, як наслідок, більш ретельно підібране лікування могли запобігти серйозним ускладненням.

Клінічний випадок 1
Важливість встановлення точного діагнозу на початку хвороби

Пацієнт В., жінка, 24 роки. Звернулася в Дніпропетровську обласну клінічну лікарню ім. Мечникова у відділення мікрохірургії вуха 27.03.2018. зі скаргами на біль у правому вусі, зниження слуху.

Анамнез. Захворіла ГРЗ 28.02.2018, температура тіла – до 37,2 °С. Не лікувалася, антибіотики не приймала близько 2 років. На 6-й день стан погіршився, відзначалося підвищення температури тіла до 38,5 °С, звернулася до отоларинголога. На рентгенограмі – ознаки двостороннього гайморит. Встановлено діагноз: гострий двосторонній риносинусит. Рекомендовано лікування амбулаторно: цефтріаксон 1,0 внутрішньом'язово 5 днів, сольові промивання носа. Стан покращився.

20.03.2018 – погіршення стану. Скарги на підвищення температури тіла до 38,5 °С, сильний біль у правому вусі,

Продовження на стор. 22.

В.В. Березнюк, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
І.В. Березнюк, Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 8

Роль правильного діагнозу та вибору тактики лікування в запобіганні ускладнень захворювання

Випадки з клінічної практики

Продовження. Початок на стор. 20.

зниження слуху (раніше вуха не боліли). Звернулася в ЛОР-відділення.

Об'єктивно. Отоскопія: виражена гіперемія та випинання БП. Ніс: дихання вільне, виділень немає (рис. 3).

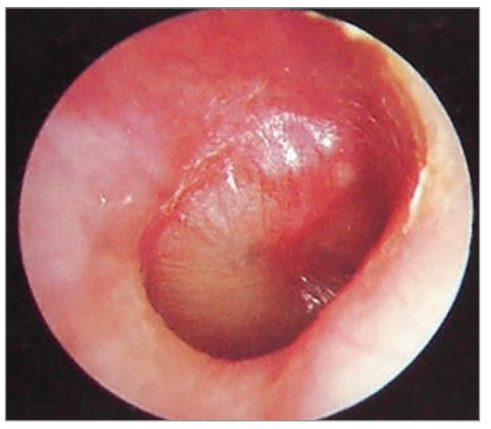


Рис. 3. Отоскопія: виражена гіперемія та випинання БП

Діагноз лікаря отоларингологічного відділення: гострий правосторонній середній отит.

Виконано широкий парацентез, під тиском отримано гній. Рекомендовано офлоксацин, рифаміцин вушні краплі, щоденний аспіраційний туалет вуха.

27.03.2018 – погіршення стану. З'явилися сильне запаморочення, нудота, блювота, горизонтально-ротаторний ністагм 2 ст. у хворе вухо.

Об'єктивно. Соскоподібний відросток звичайний, безболісний, у слуховому проході помірне гнійне виділення, парацентезний отвір 1,5×3 мм функціонує. Ліки потрапляють у роглотку.

На рентгенограмі – зниження пневматизації правого соскоподібного відростка без ознак кісткової деструкції (рис. 4).

Пацієнта переведено до відділення мікрохірургії вуха з діагнозом: гострий гнійний середній отит. Отогенний лабіринтит. Стан після парацентезу БП справа.

28.03.2018 проведено трепанопункції соскоподібного відростка в області верхівки з дренуванням (рис. 5). При промиванні отримано каламутну гнійну рідину, яка виходила через парацентезний отвір.

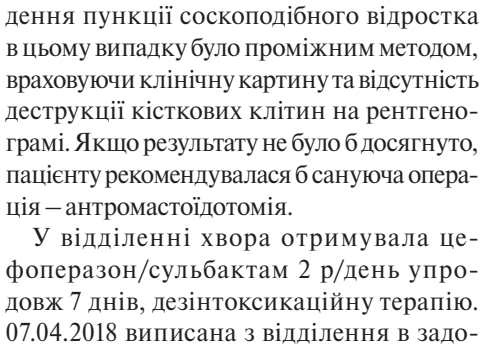


Рис. 5. Стан після трепанопункції соскоподібного відростка в області верхівки з дренуванням

Результат. Після пункції соскоподібного відростка стан значно покращився. Запаморочення, ністагм зменшилися одразу після процедури. Треба зауважити, що проведення пункції соскоподібного відростка в цьому випадку було проміжним методом, враховуючи клінічну картину та відсутність деструкції кісткових клітин на рентгенограмі. Якщо результату не було б досягнуто, пацієнту рекомендувалася б сануюча операція – антромастоїдотомія.

У відділенні хвора отримувала цефоперазон/сульбактам 2 р/день упродовж 7 днів, дезінтоксикаційну терапію. 07.04.2018 виписана з відділення в задовільному стані під спостереження отоларинголога за місцем проживання.

Коментар. У зазначеному випадку ми бачимо кілька помилок, пов'язаних зі встановленням діагнозу та фармакотерапією. На первинній ланці внутрішньом'язові антибіотики цефалоспоринового та фторхінолонового ряду не є препаратами вибору. Слід зазначити, що антибіотиком вибору при бактеріальному риносинуситі є амоксицилін/клавуланат. Отже, неправильно встановлений діагноз та призначене лікування спричинило розвиток ускладнення захворювання.

Рис. 4. Рентгенограма: зниження пневматизації правого соскоподібного відростка без ознак кісткової деструкції

Клінічний випадок 2

Важливість вчасного початку лікування та вибору стартової терапії

Пацієнт М., 4 роки. Потрапив у дитяче ЛОР-відділення Дніпропетровської клінічної лікарні № 8 15.04.2018 зі скаргами на зниження слуху, гноєтечу з правого вуха, біль у вусі, підвищення температури тіла до 38 °С.

Анамнез. Дитина захворіла 20.03.2018, коли з'явилися скарги на біль у правому вусі, зниження слуху, нежить. Звернулися до педіатра.

Діагноз педіатра: ГРЗ. Гострий середній отит.

Призначено азитроміцин, парацетамол у суспензії, оксиметазолін краплі назальні. Стан покращився.

01.04.2018 – погіршення стану, коли відновилася болючість у правому вусі. До лікаря не зверталися. Приймали парацетамол. 05.04.2018 з'явилися гнійні виділення з вуха. 07.04.2018. звернулися до отоларинголога.

Діагноз отоларинголога поліклініки: гострий гнійний перфоративний середній отит. Призначено ципрофлоксацин вушні краплі, амоксицилін 500 мг 2 р/день, ібупрофен у суспензії. 12.04.2018 з'явилося випинання вушної раковини, болючість у завушній ділянці. Направлено до стаціонару. 15.04.2018 каретою ШМД доставлено в приймальне відділення КЗ «ДГКБ № 8» ДОР.

Об'єктивно. При огляді спостерігаються випинання правої вушної раковини, у завушній області гіперемія, набряклість, зона флуктуації (рис. 6).

Рис. 6. Випинання правої вушної раковини, у завушній області гіперемія, набряклість, зона флуктуації

При пальпації – різка болючість. При отоскопії – слуховий прохід звужений, рясне гнійне виділення. Після аспіраційного туалету відзначається нависання задньої стінки слухового проходу, БП гіперемована, набрякла, перфорована в передньому квадранті. Менінгеальних ознак не виявлено. Отримано консультацію невропатолога, проведено КТ соскоподібних відростків: клітини соскоподібного відростка справа тотально заповнені вмістом, спостерігається дефект в області верхівки соскоподібного відростка (рис. 7).

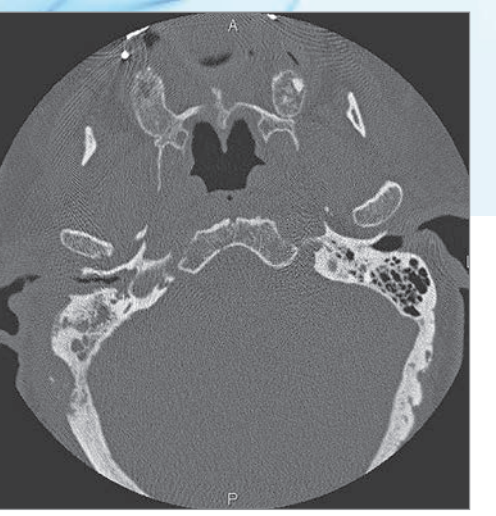


Рис. 7. КТ соскоподібних відростків: клітини соскоподібного відростка справа тотально заповнені вмістом, спостерігається дефект в області верхівки соскоподібного відростка

Діагноз отоларинголога стаціонару: гострий гнійний середній отит. Мастоїдит. Субперіостальний абсцес справа.

15.04.2018 у відділенні під загальною анестезією проведено операцію: антромастоїдотомія, широкий парацентез правої БП (інтраопераційно: в області верхівки соскоподібного відростка – дефект кісткової стінки. Під час антромастоїдотомії клітини соскоподібного відростка заповнені гнійними виділеннями з розплавленням кісткових стінок. Усі порожнини сановано. Рана ушита, в область антруму встановлено дренаж).

У відділенні пацієнт отримував цефтріаксон/сульбактам, рифаміцин вушні краплі, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію, промивання антромастоїдальної порожнини через дренаж, щоденний аспіраційний туалет вуха.

Результат. Дренаж, шви видалені на 7-му добу. Пацієнта виписано з відділення 25.04.2018 в задовільному стані.

Коментар. У цьому випадку ми також бачимо декілька помилок, пов'язаних з призначенням антибактеріальних препаратів. Азитроміцин не є антибіотиком першої ланки. Також слід звернути увагу на недостатню стурбованість батьків. У дитини почалася гноєтеча з вуха 05.04.2018, але до лікаря звернулися лише 07.04.2018. Направлення до стаціонару було видано 12.04.2018, проте дитина потрапила до стаціонару каретою ШМД лише 15.04.2018.

Висновки

Незважаючи на те що ГСО у дорослих та дітей – це стан, при якому часто настає спонтанне одужання, встановлення діагнозу основної та супутніх патологій потребує уважності, а непомічені симптоми або недостатня діагностика можуть докорінно погіршити перебіг захворювання.

На підставі наведених клінічних випадків можна зробити такі висновки:

- у лікуванні важливо дотримуватися протоколів та обирати препарати з доказовою базою, щоб уникнути непередбачених ускладнень;
- при підозрі на ускладнення необхідно звертатися до вищих ланок медичної допомоги.

У разі відхилення від бажаного результату лікар має адаптувати подальшу тактику обстеження та терапії залежно від варіанта перебігу.

Такий підхід до лікування є універсальним та прийнятним як для оториноларингологів, так і для спеціалістів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів як лікарів першого контакту для хворих на ГСО.

Список літератури знаходиться в редакції.

Осенняя депрессия: не допустить и предупредить! В фокусе внимания – СЕДАРИСТОН

Не так давно мы наслаждались летом, греясь под теплым солнышком, восторгаясь чудесными пейзажами, лакомясь сочными фруктами. Но вот жизнь снова возвратилась в режим аврала – настроение несколько потускнело: закончился отпуск, возобновилась череда рабочих будней и непростых трудовых обязанностей.

В окно постучала осень – на смену солнечным дням и ярким эмоциям пришли серые дни, прохлада и слякоть, а вместе с ними признаки осенней хандры.

И если бороться с послеотпускным синдромом еще хоть как-то хватает сил, то справиться с осенней хандрой не всегда получается. Усталость и раздражительность, подавленность и грусть возникают, казалось бы, из ниоткуда. Появляется желание избежать участия в окружающей активной жизни, ведь одновременно с появлением дезадаптации и упадка сил снижается концентрация внимания. Так подавленность в сочетании с нервным напряжением незаметно подготавливают сцену для выхода королевы плохого настроения – осенней депрессии.

Нередко именно осенняя хандра постепенно превращается в глубокую и затяжную депрессию. Попытаться справиться с первыми проявлениями дисбаланса нервной системы можно различными способами. К сожалению, некоторые из них могут оказаться неэффективными (шопинг, просмотр развлекательных программ, поглощение вредных вкусняшек), другие – небезопасными (бензодиазепиновые транквилизаторы имеют частые побочные эффекты: сонливость, головокружение, снижение внимания и концентрации, привыкание и синдром отмены).

Сбалансированная современная фитотерапия поможет не только сохранить спокойствие, избавиться от стресса, но и улучшить эмоциональный фон, увеличить концентрацию внимания, позволив поддерживать активный темп современной жизни.

ВАЛЕРИАНА и ЗВЕРОБОЙ: эффективная фитотерапия дисбаланса нервной системы все еще современна

Многие лекарственные травы обладают способностью снижать напряженность и дарить успокоение, но истинными рекордсменами в этой области являются, безусловно, валериана и зверобой.

ВАЛЕРИАНА способна легко и мягко преобразить эмоциональную сферу человека, снизив возбудимость центральной нервной системы, подарив жизненные силы и спокойствие. Мягкое спазмолитическое действие и противотревожный эффект валерианы подтверждены выводами серьезных фармацевтических и клинических исследований. В рандомизированном контролированном исследовании (РКИ) доказано, что прием экстракта корневищ валерианы позволяет улучшить память и умственную работоспособность больных, перенесших аортокоронарное шунтирование (Hassani S. et al., 2015). Авторы этого исследования подтвердили достоверно более редкое возникновение когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и принимавших валериану, по сравнению с больными, получавшими плацебо (относительный риск (ОР) 0,108; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,022-0,545).

Валериана – это превосходное средство для качественного, полноценного сна. Этот факт подтверждают пациенты, принимавшие валериану перед сном: женщины, находившиеся в постменопаузе, страдавшие бессонницей, и больные, восстанавливающиеся после проведения противоопухолевой терапии (Taavoni S. et al., 2011; Barton D. et al., 2011). В систематическом обзоре и метаанализе подтверждена способность валерианы увеличивать продолжительность ночного сна и улучшать его качество (ОР 1,37; 95% ДИ 1,05-1,78) по сравнению с плацебо (Fernández-San-Martín M. et al., 2010).

Валериану рекомендуют принимать не только в повседневной жизни, но и перед проведением различных инструментальных исследований, выполнение которых может сопровождаться болевыми ощущениями и эмоциональной напряженностью. M. Gharib и соавт. (2015) назначали сухой экстракт валерианы и мефенаминовую кислоту (стандартная премедикация) женщинам, готовящимся к проведению гистеросальпингографии. Такая тактика позволила достоверно ($p<0,0001$) снизить уровень тревожности у пациенток по сравнению с изолированным применением стандартной премедикации.

ЗВЕРОБОЙ – это эффективный и безопасный природный тимостабилизатор, обладающий общеукрепляющими и тонизирующими свойствами. Он нормализует эмоциональный фон, повышает работоспособность и концентрацию внимания, оказывает бодрящее действие и стабилизирует настроение. Эффективность зверобоя изучалась в многочисленных исследованиях; в настоящее время накоплена настолько массивная доказательная база, что его результативность рассматривается уже на уровне систематических обзоров и метаанализов. В качестве самых ярких примеров можно упомянуть две работы, выполненные E. Apaydin и соавт. (2016) и Q. Ng и соавт. (2017). В первом метаанализе приведены убедительные доказательства превосходства зверобоя над плацебо в нивелировании явлений легкой/умеренной депрессии (ОР 1,53; 95% ДИ 1,19-1,97; данные 18 РКИ; n=2922). В отличие от других антидепрессантов зверобой достоверно реже вызывал появление нежелательных реакций (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56-0,81; данные 11 РКИ), не уступая при этом им в клинической эффективности (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,14; данные 17 РКИ).

Во втором указанном метаанализе, в котором исследовались результаты 27 клинических исследований (n=3808), сравнивавших эффективность зверобоя и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении депрессии, получены не менее впечатляющие данные. Оказывается, результативность зверобоя сопоставима с таковой СИОЗС как в купировании легкой/умеренной депрессии (обобщенный ОР 0,983; 95% ДИ 0,924-1,042; $p<0,001$), так и в поддержании ремиссии (обобщенный ОР 1,013; 95% ДИ 0,892-1,134; $p<0,001$). Кроме того, и пациенты, и врачи достоверно реже приостанавливали/прекращали фитотерапию зверобоем по сравнению со стандартными СИОЗС (обобщенный ОР 0,587; 95% ДИ 0,478-0,697; $p<0,001$). Авторы метаанализа подчеркивают, что прием зверобоя сопровождается благоприятными изменениями шкалы Гамильтона, использующейся для оценки степени тяжести депрессии (обобщенная стандартизированная разность средних -0,068; 95% ДИ от -0,127 до 0,021; $p<0,001$), что также подтверждает клиническую эффективность этого лекарственного растения в нивелировании явлений мягкой/умеренной депрессии.

Не менее важными являются результаты недавно опубликованного метаанализа, посвященного изучению безопасности зверобоя. Основываясь на данных экспериментальных исследований, C. Avila и соавт. (2018) высказали мнение о высоком профиле безопасности зверобоя, утверждая, что его длительное применение даже во время беременности и лактации является максимально безопасным.

СЕДАРИСТОН® – немецкая формула равновесия

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат СЕДАРИСТОН® (фирма-производитель – esparma, Германия), одна капсула которого содержит 50 мг сухого экстракта корневищ с корнями валерианы и 100 мг сухого экстракта зверобоя. Опытом многолетнего использования в Европе доказано, что гармоничное сочетание и четко выверенное соотношение лекарственных растений, входящих в состав современного препарата СЕДАРИСТОН®, более эффективны, чем изолированная монотерапия каждым из указанных лекарственных растений. Комбинированная формула препарата СЕДАРИСТОН® позволяет максимально раскрыть и потенцировать действие отдельных его компонентов, усилить эффективность, добиться мягкого, стабильного и продолжительного действия. С одной стороны, препарат СЕДАРИСТОН® снижает вероятность развития тревожных и психоэмоциональных расстройств, улучшает процесс засыпания, обеспечивая выраженный седативный, противотревожный и умеренный спазмолитический эффекты. А с другой – повышает жизненный тонус, нормализует эмоциональный фон, стабилизирует настроение, повышает продуктивность в работе и учебе, улучшает умственную деятельность, оказывая тонизирующий эффект.

Многогранность действия, клиническая эффективность и безопасность препарата СЕДАРИСТОН® подтверждена в ряде клинических исследований, в частности D. Muller и соавт. (2003), M. Panijel и соавт. (1990). Помимо этого, в работе M. Panijel показано превосходство стандартизованных экстрактов валерианы и зверобоя, содержащихся в СЕДАРИСТОНЕ, над диазепамом в лечении тревожных состояний.

Благодаря валериане, входящей в состав препарата, СЕДАРИСТОН® устраняет нервное напряжение, раздражительность и негативные последствия перенесенных стрессовых ситуаций, возвращает спокойствие и улучшает процесс засыпания. Благодаря зверобою СЕДАРИСТОН® стабилизирует эмоциональное состояние, повышает концентрацию внимания и продуктивность в работе, восполняет запас бодрости и активности. Таким образом, СЕДАРИСТОН® восстанавливает баланс между процессами торможения и возбуждения в центральной и вегетативной нервной системе, достигая положительного клинического результата.

Также СЕДАРИСТОН® эффективен в комплексной терапии вегетативной дистонии и климактерических нарушений.

Как правило, СЕДАРИСТОН® назначают взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле 4 р/сут или по 2 капсулы 2 р/сут. Ожидаемый позитивный клинический эффект развивается достаточно быстро, постепенно нарастая, и достигает своего максимума на 10-14-й день терапии. При необходимости прием препарата продлевают до нескольких месяцев.

Многие пациенты отождествляют осеннюю пору и осеннюю депрессию, заранее «предвкушая» падение настроения и спад рабочей активности. Справиться со стрессом в этот период, а также предупредить его появление можно при помощи препарата СЕДАРИСТОН® капсулы – эффективного и безопасного современного фитопрепарата, содержащего стандартизированные экстракты валерианы и зверобоя, позволяющего сбалансировать работу вегетативной и нервной системы.

СЕДАРИСТОН®: стань спокойным, оставайся активным!

Литература

1. Hassani S. Can Valeriana officinalis root extract prevent early postoperative cognitive dysfunction after CABG surgery? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2015 Mar; 232(5): 843-50. doi: 10.1007/s00213-014-3716-x. Epub 2014 Aug 31.
2. Gharib M. The effect of valeric on anxiety severity in women undergoing hysterosalpingography. Glob J Health Sci. 2015 Apr 2; 7(3): 358-63. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p358.
3. Fernández-San-Martín M.I. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med. 2010 Jun; 11(6): 505-11. doi: 10.1016/j.sleep.2009.12.009. Epub 2010 Mar 26.
4. Taavoni S. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. Menopause. 2011 Sep; 18(9): 951-5. doi: 10.1097/gme.0b013e31820e9acf.
5. Barton D.L. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). J Support Oncol. 2011 Jan-Feb; 9(1): 24-31. doi: 10.1016/j.suponc.2010.12.008.
6. Apaydin E.A. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. Syst Rev. 2016 Sep 2; 5(1): 148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2.
7. Ng Q.X. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2017 Mar 1; 210: 211-221. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048. Epub 2017 Jan 3.
8. Avila C. The safety of St John's wort (Hypericum perforatum) in pregnancy and lactation: A systematic review of rodent studies. Phytother Res. 2018 Aug; 32(8): 1488-1500. doi: 10.1002/ptr.6099. Epub 2018 Apr 30.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Lisbon 2018

Лікування мігрені:

За матеріалами 4-го конгресу Європейської академії

Номігрен® є значно ефективнішим за суматриптан у лікуванні мігрені*

Мігрень характеризується складним каскадом патогенетичних реакцій, що потребує комплексного лікувального впливу на кожну ланку цього процесу. Упродовж понад 40 років у терапії мігрені застосовують комбінований препарат Номігрен®, який містить 5 високоспецифічних компонентів із синергічною дією та в оптимальних дозах.

Метою дослідження D. Smajlovic і співавт. (абстракт EPR3046) було вивчити ефективність комбінованого препарату Номігрен® (ерготаміну тартрат + меклоксаміну цитрат + камілофіну гідрохлорид + кофеїн + пропіфеназон) у порівнянні із суматриптаном у лікуванні мігрені без аури.

У багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 64 років з діагнозом «мігрень без аури» за критеріями Міжнародного товариства головного болю (ICHD-3 beta). Загалом у 4 клінічних центрах було залучено 201 пацієнта (98 до групи Номігрену та 103 до групи суматриптану). Ефективність лікування оцінювали на підставі повного зникнення болю через 2 год після прийому та потреби в додатковій знеболювальній терапії (диклофенак).

Лікування препаратом Номігрен® забезпечило повне зникнення мігренозного головного болю в 51% нападів (91/178), прийом суматриптану – в 34% (62/184; p=0,0015). Додаткове знеболення диклофенаком було потрібне при 21% нападів мігрені в групі Номігрену та 35% нападів у групі суматриптану (p=0,004) (рис.). Повну неефективність лікування було відзначено у 2 пацієнтів групи Номігрену та в 9 хворих групи суматриптану (p=0,0006). Бажання продовжити лікування висловила приблизно однакова кількість пацієнтів обох груп (70%).

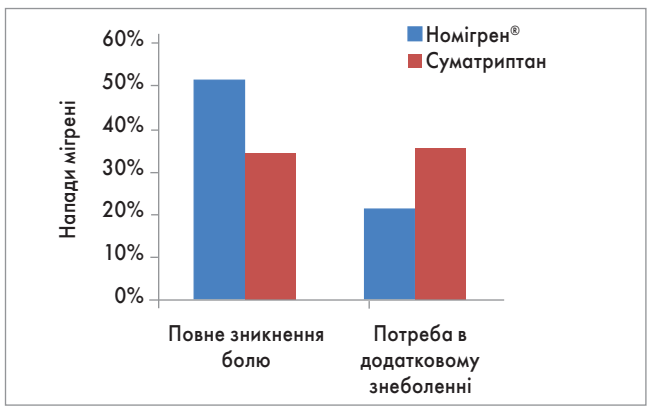


Рис. У порівнянні із суматриптаном Номігрен® значно ефективніше припиняє напад мігренозного болю та зменшує потребу в додатковому знеболенні

Отже, у пацієнтів з мігренню без аури комбінований препарат Номігрен® продемонстрував значно кращу ефективність у припиненні головного болю в порівнянні із суматриптаном.

Ендофенотипи мігрені: дослідження CaMEO

Ідентифікація природних підгруп (ендофенотипів) хвороби дозволяє отримати її біологічну та генетичну характеристику й проводити індивідуалізовану терапію. Метою дослідження CaMEO було встановити ендофенотипи хронічної мігрені на підставі профілів коморбідності та супутніх станів (КСС) (Lipton R. et al., абстракт O403).

У ході дослідження за допомогою Інтернету проводили опитування пацієнтів із США з мігренню, діагностованою за модифікованими критеріями ICHD-2. Респондентів запитували про наявність специфічних станів і симптомів і про те, чи підтверджені ці симптоми дігнозом лікаря.

З 12 810 респондентів 11 837 повідомили принаймні про 1 КСС; цих пацієнтів включили в статистичний аналіз. На підставі 22 КСС було виділено 8 ендофенотипів мігрені: клас 1 – багато КСС; клас 2 – респіраторні/психіатричні КСС; клас 3 – респіраторні/больові КСС; клас 4 – респіраторні КСС; клас 5 – психіатричні КСС; клас 6 – кардіоваскулярні КСС; клас 7 – больові КСС; клас 8 – мала кількість або відсутність КСС.

Третина респондентів належала до класу 8, <10% – до класу 1. Класи суттєво відрізнялись один від одного за демографічними та клінічними характеристиками, зокрема за особливостями мігренозних нападів.

На думку авторів, у подальших дослідженнях мігрені ефективність лікування та прогноз необхідно вивчати окремо для кожного ендофенотипового класу хвороби.

Аура та важливі продромальні симптоми мігрені

У деяких випадках мігрені початкова фаза нападу характеризується наявністю продромальних симптомів. Пацієнти часто не звертають увагу на них і не розпізнають їх як складову частину нападу. Продромальні симптоми включають широкий спектр когнітивних, психологічних і фізичних змін.

Дослідники з Греції за допомогою опитування вивчали розповсюдженість основних продромальних симптомів й аури серед пацієнтів з мігренню, які знаходилися під спостереженням у спеціалізованому неврологічному відділенні (Voskou P. et al., абстракт EPO1045).

Серед опитаних 206 пацієнтів 176 – жінки, середній вік – 48,5 року (від 18 до 80 років). Про наявність аури повідомили 26% учасників, з них візуальні симптоми відзначили 72%, сенсорні – 27%, рухові та мовленнєві порушення – 9 і 15% відповідно. Найчастіші продромальні симптоми – позіхання (36%), зміна настрою (39%) та їх поєднання (11%). Із 206 пацієнтів 19 повідомили про одночасні продромальні симптоми та ауру (26% – позіхання та порушення мовлення).

Отже, наявність продромальних симптомів є важливою в діагностиці мігрені. Пацієнтам рекомендовано записувати такі симптоми в щоденник, що надалі допомагає прогнозувати мігренозний напад і призначати раннє лікування.

Мікроструктурні зміни головного мозку при мігрені

Дотепер серед вчених триває дискусія про те, чи є мігрень захворюванням головного мозку. На конгресі EAU 2018 дослідники з Білорусі представили результати вивчення мікроструктурних змін головного мозку в пацієнтів з мігренню без аури (Sadokha K. et al., абстракт EPO1046).

У пацієнтів з мігренню (n=29) за допомогою дифузійно-тензорної магнітно-резонансної томографії (ДТ-МРТ) з трактографією визначили фракційну анізотропію (FA) та середню дифузійність (MD) головного мозку. Контролем при проведенні ДТ-МРТ були 23 здорових добровольці.

Найважливіший показник цілісності білої речовини – FA – у контрольній групі становив 0,560 для передніх квадрантів і 0,565 для задніх квадрантів головного мозку. Пацієнти з мігренню мали білатеральне зниження значень FA: 0,520 і 0,530 для передніх і задніх квадрантів відповідно (p<0,05). Показник FA корелював з тяжкістю нападів мігрені (r=0,36; p<0,05).

У групі здорових добровольців показник MD становив 0,83 для передніх квадрантів і 0,85 для задніх квадрантів. Зазначені результати значно відрізнялися від таких у задньому квадранті на стороні головного болю та в іпсилатеральній гемісфері в пацієнтів з мігренню (0,91 і 0,87 відповідно; p<0,05). Крім того, в осіб з мігренню спостерігалося зниження представленості трактів у потиличних частках головного мозку, при цьому задня комісура не візуалізувалася.

*Smajlovic D., Miljkovic S., Tiric Campara M. et al. The efficacy of ergotamine-based combination antimigraine drug compared to sumatriptan in the treatment of migraine without aura. Abstract EPR3046. Presentet at EAN Congress.

ЩО НОВОГО?

неврології (EAN 2018), 16-19 червня, м. Лісабон, Португалія

На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що всі обстежені пацієнти з мігренню мали мікроструктурні зміни головного мозку, і пропонують застосовувати ДТ-МРТ з трактографією як важливий інструмент для діагностики мігрені.

Роль запальних факторів у патогенезі вестибулярної мігрені

Вестибулярна мігрень (ВМ) – це захворювання нервової системи, яке характеризується повторними нападами запаморочення (вертиго) в пацієнтів із симптомами мігрені. На відміну від звичайної мігрені при ВМ може бути відсутнім характерний головний біль, тому захворювання часто не діагностують. Патогенез ВМ залишається недостатньо вивченим.

Метою дослідження Z. Karaaslan і співавт. (абстракт EPO1047) було оцінити потенційну роль запалення в патофізіології ВМ.

У дослідження включили 25 пацієнтів з епізодичною мігренню, 23 хворих на ВМ та 26 зіставних за віком і статтю здорових добровольців. У зразках крові, відібраних під час нападу та в період між нападами, визначали рівні запальних і протизапальних цитокінів, зокрема субстанції Р, NLPR-1, CASP-1, інтерлейкінів, TNF, NFkB та ін.

У пацієнтів з мігренню та ВМ запальні цитокіни позитивно корелювали з активацією інфламасомного шляху. Рівні TNF та IL-6 були пригніченими в обох групах учасників, при цьому рівень субстанції Р був зниженим лише в групі хворих на мігрень у порівнянні з контролем. Крім того, у пацієнтів з ВМ фактори інфламасомного шляху корелювали з алодинією. Профілактичне лікування не впливало на рівні цитокінів.

На думку авторів, пригнічення запальних цитокінів у пацієнтів з ВМ та звичайною мігренню може бути компенсаторним протизапальним механізмом.

Соціально-економічний ефект тяжкої мігрені

Мігрень – широко розповсюджене захворювання, яке негативно впливає на життя найбільш активної категорії населення. Метою дослідження G. Leiba та співавт. (абстракт EPO1050) було оцінити соціально-економічні втрати, пов'язані з мігренню, у пацієнтів із Франції з тяжкою мігренню (принаймні 8 нападів головного болю на місяць).

У репрезентативній популяції дорослих пацієнтів (n=15 000) провели онлайн-опитування. Питання стосувалися соціально-демографічних даних, діагнозу мігрені та впливу захворювання на життя.

Розповсюдженість тяжкої мігрені становила 3,8% (середній вік – 41,1 року, жінок – 68%). 63% працюючих повідомили, що хвороба негативно впливає на роботу, зокрема знижує ефективність праці. Через мігрень пацієнти були відсутніми на роботі в середньому 33 дні на рік, що призвело до загальних втрат у 3,8 млрд євро. Понад три чверті хворих мали порушення сну та проблеми з корисним використанням вільного від роботи часу. Родичі 14% пацієнтів підлаштовували свій робочий графік під час нападів головного болю. 58% хворих були змушені купувати неімбурсовані препарати для лікування мігрені (середня вартість – 31,9 євро на місяць), 43% – інші препарати (середня вартість – 51,7 євро на місяць).

Проведене дослідження засвідчило, що мігрень значно погіршує соціальне життя й обтяжує персональний бюджет пацієнтів, а також призводить до великих соціально-економічних втрат.

Фактори хронізації мігрені

Серед пацієнтів з епізодичною мігренню у 2,5% захворювання протягом року прогресує до хронічної форми. Вчені з Іспанії намагалися встановити фактори, які сприяють хронізації хвороби.

В аналіз включили 725 пацієнтів – 105 чоловіків, 620 жінок з мігренню, діагностованою за критеріями ICHD-2R або ICHD-3. На початок спостереження середній вік хворих становив 40,1 року (від 12 до 80 років), вік початку мігрені – 19,3 року (від 3 до 65 років), тривалість переходу в хронічну форму – 38,5 міс (від 3 до 600 міс).

Було встановлено, що факторами ризику хронізації мігрені є (у порядку значимості): інші хронічні больові синдроми (10,6% пацієнтів), зловживання симптоматичними засобами (68,7%), афективні розлади (13,1%), стресогенні події (32,8%), збільшення маси тіла (3%), менопауза (0,5%), пологи (0,5%), вагітність та розлади сну (по 0,4%).

Кардіоваскулярні автономні рефлекси в пацієнтів із синкопальною мігренню

Мігрень і синкопе часто поєднуються в одних пацієнтів. Вважається, що обидва стани є порушенням автономної регуляції.

G. Corcea та співавт. (абстракт EPO1056) вивчали кардіоваскулярні рефлекси в пацієнтів із синкопальною мігренню в порівнянні зі здоровими особами.

У дослідженні взяли участь 92 пацієнта, яких розділили на 4 групи: I (n=51) – синкопальна мігрень; II (n=14) – мігрень без синкопе; III (n=15) – синкопе без мігрені; IV (n=12) – здорові добровольці. Учасникам провели серію тестів автономної функції кардіоваскулярної системи, зокрема маневр Вальсальви, ортостатичну пробу, проби з глибоким диханням й ізометричним фізичним навантаженням. Результати класифікували як норму, легкі, помірні або тяжкі порушення.

Патологічні кардіоваскулярні автономні рефлекси спостерігались у 88,23% пацієнтів I групи, у 92,8% – II групи, у 100% – III групи та 16,7% – IV групи (I vs III, $p<0,05$; I vs IV, $p<0,001$; II vs IV, $p<0,001$). Тяжкі порушення були виявлені в 31,4; 35,7; 26,7 та 0% пацієнтів відповідно (I vs IV, $p<0,001$).

Отже, в усіх групах обстежених пацієнтів спостерігалися зміни кардіоваскулярних автономних рефлексів у порівнянні зі здоровими особами. Найтяжчі порушення відзначались у хворих на синкопальну мігрень, що може свідчити про глибоку автономну дисрегуляцію.

Когнітивна функція пацієнтів із сімейною геміплегічною мігренню з мутацією *ATP1A2*

Сімейна геміплегічна мігрень (СГМ) – аутосомно-домінантна форма мігрені з аурою, що характеризується розвитком транзиторної геміплегії під час аури. Попередні дослідження СГМ фокусувалися переважно на генетичних особливостях хвороби, при цьому когнітивній функції пацієнтів приділялося менше уваги.

Miranda B. і співавт. (абстракт EPO3030) вивчали нейропсихологічні характеристики двох португальських родин із СГМ з мутаціями гена *ATP1A2*, які впливають на функцію натрій-калієвого насоса.

У 12 симптомних і безсимптомних осіб провели повне нейропсихологічне обстеження для оцінювання уваги, пам'яті, мовленнєвої та виконавчої функцій. Для оцінювання особистісних якостей і стану тривоги використали валідовані опитувальники. Генетичне тестування було проведено в 9 осіб; у 7 випадках воно було позитивним.

За даними нейропсихологічного тестування в 5 пацієнтів (3 з мутаціями та 2 без мутацій) результати принаймні одного когнітивного тесту були значно нижчими за середні з поправкою на вік і рівень освіти. Найбільш виразні порушення в цих осіб – дефіцит епізодичного вербального навчання та погіршення всіх доменів пам'яті. В 11 з 12 пацієнтів спостерігався високий рівень тривоги.

Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. European Journal of Neurology 2018; 25 (2): 711 pp.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Капсаицинсодержащие препараты местного действия в лечении хронической боли

Хроническая боль (ХБ) – самый частый симптом, который наблюдается у пациентов первичного звена системы здравоохранения, его частота составляет 10-40% (Nickel R., Raspe H.H., 2001). Указанное состояние отмечается приблизительно у 1,5 млрд людей в мире, что является более высоким показателем, чем уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД), болезнями сердца и раком (National Center for Health Statistics, 2007; Medeiros K., Winsler A., 2014; Simon L.S., 2012).

ХБ: разновидности и следствие

В связи с высокой распространенностью в мировой популяции и инвалидизирующей природой ХБ составляет значимую проблему и для самого больного, и для целого общества из-за снижения экономической продуктивности отдельного индивидуума и возрастания затрат на здравоохранение (Becker A. et al., 2001; Wolten B. et al., 1998; Schmidt C.O. et al., 2009; Wenig C.M. et al., 2009). Результаты кросс-секционного европейского исследования показали, что 19% пациентов с ХБ потеряли работу в связи со своим заболеванием, а 13% должны были сменить место трудоустройства (Breivik H. et al., 2006). Таким образом, непрямые финансовые затраты (в т.ч. потеря трудоспособности) являются еще более значимыми, чем прямые (стационарное лечение, реабилитация, аналгетические препараты) (Liedgens H. et al., 2016).

Боль – это симптом, который сообщает организму об опасности или повреждении его тканей. Физиологическая роль алгии заключается в сигнализации о патологии, позволяющей организму запустить процессы мобилизации защитных ресурсов, восстановления поврежденных тканей и нормализации жизнедеятельности органов (Алексеев В.В. и соавт., 2009). Однозначного консенсуса научного сообщества касательно терминов, характеризующих болевой синдром в зависимости от длительности, на данный момент не достигнуто. Согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли (IAPS), алгию можно разделить на острую (до 12 нед) и хроническую (более 12 нед). Важно, что острый болевой синдром является следствием травматического, воспалительного или иного повреждения, в то время как ХБ возникает при изменениях в центральной нервной системе, вызванных длительным постоянным потоком болевой импульсации. Таким образом, при ХБ повреждение тканей может быть уже ликвидировано, а боль продолжает беспокоить пациента как отдельный патологический симптом (Баринов А.Н., 2011).

ХБ может возникать в разнообразных частях тела. Исследование R. Jank и соавт. (2017) с участием 567 пациентов первичного звена установило, что наиболее часто встречающейся локализацией боли у женщин были суставы, спина, голова и грудная клетка, а у мужчин – спина, суставы, грудная клетка, голова и область живота.

Вертеброневрологические заболевания и сопутствующая им алгия в спине и шее ограничивают жизнедеятельность пациентов, снижают качество жизни, вызывают психические и поведенческие изменения. К примеру, у половины больных с такими болезнями фиксируются признаки хронического эмоционального напряжения (Вейн А.М., 2001; Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., 2010). Еще более высокий показатель психоэмоциональных расстройств, в частности тревожности и депрессии (58%), был отмечен в исследовании N. Becker и соавт. (1997), в котором анализировались данные 150 пациентов с болевым синдромом незлокачественного происхождения. Исследование Н.Е. Комлевой и В.Ф. Спирина (2013) показало, что у больных с вертеброневрологическими заболеваниями отмечается ухудшение как физического, так и психического компонентов здоровья, причем у пациентов с ХБ более выражено страдает последний компонент, чем у больных с острыми болевыми состояниями. Авторы объясняют это истощением резервных ресурсов организма, в т.ч. эмоционально-психических, а также нарушением социального функционирования (Crowe M. et al., 2010). У 50-88% больных с ХБ наблюдаются нарушения сна, что также негативно влияет на качество жизни (Pilowsky I. et al., 1985; Smith M.T. et al., 2000). Сочетание ХБ с бессонницей и подобными расстройствами увеличивает риск преждевременной смерти, госпитализации, потери физических функций, депрессии, полипрагмазии, снижения качества жизни и увеличения затрат на медицинское обслуживание (Violan C. et al., 2014).

Повышение качества жизни пациента – одна из главных целей лечения практически всех хронических заболеваний, что свидетельствует о важности контроля боли, а именно полноценной и безопасной ее ликвидации или снижения интенсивности до переносимых уровней (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002; Bentsen S.B. et al., 2008; Wittink H. et al., 2003).

Капсаицин: природа вещества и механизмы действия

На протяжении своего существования, а это более трех тысячелетий, человеческая цивилизация применяет природные вещества растительного, животного и микробного происхождения для лечения и ликвидации симптомов болезней. Хотя некоторые ученые выражают сомнения в качестве доказательной базы медикаментов растительного происхождения, многие современные синтетические фармакопрепараты произошли от фитотерапевтических средств, например агонисты опиоидных рецепторов – от зерен мака, а ингибиторы циклооксигеназы – от коры вербы (Brownstein M.J., 1993; Thun M.J., 2000; Fabricant D.S., Farnsworth N.R., 2001; Chan W.-K. et al., 2016; Tan H.-L. et al., 2016).

Капсаицин – наиболее жгучий ингредиент стручкового перца – уже много столетий применяется для лечения болевого синдрома. В конце XX века было установлено, что это вещество способно селективно воздействовать на субпопуляцию первичных чувствительных нейронов, обладающих функцией восприятия боли и участвующих в антидромной активации нейрогенного воспаления (Fusco B.M., Giacovazzo M., 1997).

Капсаицин является членом семейства ваниллоидных веществ. Этот алкалоид связывается с ваниллоидным рецептором подтипа 1 (TRPV1), который при активации инициирует деполяризационный каскад, сопровождающийся притоком в клетку ионов натрия и кальция. Рецепторы TRPV1 были обнаружены на С- и А-дельта волокнах ноцицептивных чувствительных путей. При возникновении деполяризации в волокнах болевой сигнал через пути в спинном мозге передается в головной мозг.

Указанный алкалоид вызывает возбуждение ноцицепторов, за которым следует рефрактерный период, во время которого наблюдается нечувствительность к дальнейшему нанесению капсаицина или воздействию других болевых стимулов (тепло, механическое или химическое раздражение). Кроме того, противоболевое действие этого вещества является следствием высвобождения нейропептидов (например, субстанции Р) из афферентных нервных окончаний, а также стимуляции выхода в кровообращение соматостатина – антиноцицептивного и противовоспалительного нейропептида (Yaksh T.L. et al., 1979; Micevych P.E. et al., 1983; Pinter E. et al., 2006). Истощение запасов субстанции Р считается особенно важным компонентом аналгезии при артритах (Chang A., Bhimji S.S., 2017). Нанесение капсаицина на нервные стволы обеспечивает длительное повышение болевого порога для тепловых воздействий на участках кожи, иннервируемых этими нервами (Jancso G. et al., 1998).

Систематические обзоры установили, что капсаицин эффективен в лечении многих патологических состояний, в частности недиабетической нейропатической боли, постгерпетической невралгии (ПГН), остеоартрита, хронической мышечно-скелетной боли, болевого синдрома после мастэктомии и других хирургических операций, псориаза, кластерных головных болей, гиперактивного мочевого пузыря, гастропатий, зуда и т. д. (Chang A., Bhimji S.S., 2017; Reynolds J.E., 1999).

Капсаицинсодержащие препараты для местного применения

Местные обезболивающие препараты применяются как при острых (растяжения, тендинопатии, мышечные боли), так и при хронических болевых состояниях (остеоартрит, нейропатическая боль) (Derry S. et al., 2017). В большинстве случаев топические средства вызывают меньшее количество нежелательных побочных явлений, чем медикаменты, назначаемые перорально, внутримышечно или внутривенно.

Капсаицинсодержащим препаратам (КСП) посвящено значительное количество экспериментальных и клинических исследований на тему симптоматического лечения многих хронических неинфекционных заболеваний. Аналгетический, противовоспалительный эффекты капсаицина, а также способность контролировать апоптоз обеспечивают этому веществу действенность при артритах, нейропатической боли, болезнях пищеварительной системы и раке (Fernandes E.S. et al., 2016).

Важно, что топические КСП не вызывают каких-либо тяжелых системных побочных явлений (Rains C., Bryson H.M., 1995).

Мышечно-скелетная боль

Боли скелетно-мышечного происхождения в области спины (БСМС) на том или ином этапе жизни наблюдаются примерно у 90% людей. В структуре распространенности хронических болевых синдромов БСМС занимают второе место после артритических, поскольку регистрируются у 10% всей популяции (Яхно Н.Н., Подчуфарова Е.В., 2010; Эрдес Ш.Ф., 2008; Павленко С.С., 2007). Среди БСМС отдельно выделяют синдром поясничной боли (или боль в нижней части спины – БНЧС), который является частой причиной временной утраты трудоспособности и значительных ограничений повседневной активности. У 50-80% взрослого населения планеты на протяжении года имеет место не менее 1 эпизода БНЧС, причем в течение последующих 12 мес у $^2/_3$ из них возникает рецидив (McIntosh G., Hall H., 2011). Не следует относить БНЧС к заболеваниям лиц пожилого и старческого возраста: исследования показали, что дегенеративные изменения в нижних поясничных межпозвоночных дисках, являющиеся значимым фактором риска развития подобного болевого синдрома, развиваются уже к 15 годам жизни (Hakala P. et al., 2002).

В крупном метаанализе L. Mason и соавт. (2004) установлено, что при мышечно-скелетных болях средняя частота ответа на 4-недельное лечение капсаицинсодержащим кремом составляла 38% (интерквартильный размах 3-42%), а средняя частота ответа на плацебо – лишь 25% (17-37%). Рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролированное исследование с участием 281 пациента с синдромом ХБ в мягких тканях показало, что 3-недельное лечение капсаицинсодержащим кремом в концентрации 0,05% приводило к снижению медианы количественной оценки боли на 49% (в группе плацебо – 23%). Авторы также отметили отличную

переносимость исследуемого препарата (Chrubasik S. et al., 2010). Следует обратить внимание, что топические средства на основе капсаицина включены в разнообразные рекомендации по лечению остеоартритов (American College of Rheumatology, EULAR, OARSI) (Knotkova H. et al., 2008).

Хроническая послеоперационная боль

Согласно определению Международной ассоциации изучения боли хроническая послеоперационная боль (ХПБ) – это болевой синдром, регистрируемый через 3 мес после хирургического вмешательства, а также ХБ, интенсивность которой увеличилась после операции (IASP, 1986; Werner M.U., Kongsgaard U.E., 2014). ХПБ возникает у 10-50% пациентов после таких оперативных вмешательств, как мастэктомия, гистерэктомия, замена сустава, ликвидация грыжи, кардиохирургические вмешательства, операции на позвоночнике и некоторые менее масштабные процедуры (Wylde V. et al., 2017).

Факторы риска ХПБ включают генетические и психосоциальные индивидуальные особенности пациента, а также наличие преоперационной боли, длительность операции более 3 ч, травму нервных стволов, развитие воспалительной реакции, неадекватную преоперационную аналгезию, тревожность, депрессию и другие коморбидные состояния (Macrae W.A., 2008; Kehlet H. et al., 2006; Chaparro L.E. et al., 2012; Vergne-Salle P., 2016).

V. Wylde и соавт. (2017) проанализировали базы данных MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL и Кокрановского сотрудничества от их основания до 23.03.2016 и провели дальнейший анализ эффективности методов коррекции ХПБ. Капсаицину было посвящено 3 исследования с участием 174 пациентов, перенесших оперативное вмешательство (Bischoff J.M. et al., 2014; Watson C.P., Evans R.J.,1992; Ellison N. et al., 1997). Метаанализ этих исследований обнаружил, что применение топических препаратов капсаицина приводило к увеличению доли пациентов, отмечающих снижение интенсивности боли, по сравнению с плацебо (отношение шансов 2,64; 95% доверительный интервал 1,02-6,86).

Диабетическая нейропатия

Периферическая диабетическая нейропатия (ДН) является распространенным осложнением СД, поражающим половину больных с этим заболеванием во всем мире (Sugimoto K. et al., 2000). Согласно определению Торонтской группы экспертов по ДН это состояние представляет собой хроническую дистальную симметричную полинейропатию, возникающую вследствие метаболических и микрососудистых изменений в результате постоянной гипергликемии (Tesfaye S. et al., 2010). Типичными симптомами ДН выступают боль, ощущение жжения или покалывания, парестезии, онемение (Tesfaye S. et al., 2012). Нарастание тяжести ДН ассоциируется с повышением смертности (Forsblom C.M. et al., 1998). У пациентов с этим осложнением СД часто развиваются трофические язвы стоп, остеоартропатии (стопа Шарко), кальцификация артерий, нейропатические отеки и остеомиелит, которые значительно снижают качество жизни (Benbow S.J. et al., 1998; Duehmke R.M. et al., 2017).

В 8-недельном двойном слепом мультицентровом исследовании R. Biesbroeck и соавт. (1995) сравнивались безопасность и эффективность местных КСП и перорального амитриптилина у пациентов с болезненной ДН стоп (n=235). Авторы установили, что тестируемые медикаменты были одинаково эффективны, однако в группе капсаицина системных побочных явлений обнаружено не было, а в группе амитриптилина наблюдались сонливость (46%), нейромышечные (23%) и сердечно-сосудистые (9%) нарушения.

Нейропатическая боль и ПГН

Нейропатическая боль является разновидностью ХБ и возникает вследствие дисфункции в работе центральной и периферической нервной системы (Bridges D. et al., 2001; Campbell J.N., Meyer R.A., 2006; Treede R.D. et al., 2008; Nickel F.T. et al., 2012). Наиболее распространенные состояния, сопровождающиеся нейропатической болью, включают ВИЧ-индуцированную дистальную симметричную периферическую нейропатию и ПГН (Derry S. et al., 2013).

ПГН представляет собой тяжелое осложнение инфекции herpes zoster (Bucci F.A. et al., 1988). Современные методы лечения (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты) не всегда позволяют достичь успеха в лечении ПГН в связи с широким спектром побочных явлений, плохой переносимостью и медленным развитием эффекта (Bucci F.A. et al., 1988; Backonja M. et al., 2008). В отличие от ноцицептивной боли нейропатическую, в частности при ПГН, невозможно купировать традиционными аналгетиками, например парацетамолом (Bridges D. et al., 2001). Длительная мучительная алгия при ПГН настолько интенсивна, что может приводить не только к депрессии, но и к суицидам (Bucci F.A. et al., 1988).

Y.L. Yong и соавт. (2016) провели систематический обзор литературы по базам данных PubMed, Medline, Embase, Science Direct, Google Scholar, Кокрановского сотрудничества и Wiley Library, выявив 6 релевантных исследований (n=1449). Результаты всех проанализированных публикаций свидетельствуют в пользу использования капсаицина при ПГН. Поскольку топические препараты капсаицина обеспечивают эффективное обезболивание на фоне редких побочных эффектов и простого режима применения, некоторые авторы считают их идеальными средствами для первой линии лечения ПГН (Bernstein J.E. et al., 1989; Jorge L.L. et al., 2011).

Особую важность может иметь применение КСП у больных с непереносимостью необходимых пероральных препаратов или неудовлетворительным комплайенсом; у педиатрического контингента в связи с удобством применения местных форм; у пациентов старческого возраста из-за низкой системной токсичности и минимального взаимодействия с другими медикаментами (Das S. et al., 2013; Jorge L.L. et al., 2011; Zajicek A. et al., 2013; Yong Y.L. et al., 2016).

Капсагамма – КСП со многими преимуществами

Действующим веществом крема Капсагамма является густой экстракт плодов кайенского перца, содержащий различные биоактивные соединения класса капсаициноидов, в который входит более 50 веществ (Schweiggert U. et al., 2006). В 1 г крема Капсагамма – 0,53 мг капсаициноидов в пересчете на капсаицин.

В метаанализе M. Cameron и S. Chrubasik (2013) Капсагамма, которая выпускается в форме мази с оптимальной концентрацией капсаицина (0,05%), показала превосходство над более низкопроцентными средствами. В отличие от других продуктов Капсагамма не вызывает жжения, поскольку именно эта концентрация позволяет достичь аналгезии без нежелательных неприятных ощущений, возникающих при нанесении средств с более высоким содержанием капсаицина. Несмотря на то что пластыри с высокой концентрацией капсаицина одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, 2009), их безопасность остается дискутабельным вопросом, что связано с возможностью развития местных болевых ощущений, контактного дерматита и даже подъема артериального давления, требующего его контроля в течение часа после нанесения препарата/наклеивания пластыря (Bode A.M., Dong Z., 2011; FDA, 2009).

Рекомендации Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) указывают, что КСП могут применяться в качестве вспомогательного средства в сочетании со стандартными способами лечения, потому что подобная комбинированная терапия обычно характеризуется более высокой эффективностью и лучшей переносимостью (NICE, 2013). Капсагамму можно использовать как отдельно, так и в составе комплексной терапии, в т. ч. в комбинации с пероральными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Для пациентов с ХБ важную роль играет высокая приверженность к лечению, поскольку нужно многократно наносить капсаицинсодержащий крем на протяжении дня (Das S. et al., 2013). Необходимость применять средство ≥4 раз/сут способна ухудшать комплайенс (Jorge L.L. et al., 2011). Использование Капсагаммы предусматривает трехкратное нанесение в течение суток, что не осложняет привычного режима дня пациента. Дополнительным преимуществом Капсагаммы является отсутствие запаха.

Таким образом, включение крема Капсагамма («Верваг Фарма ГмбХ и Ко», Германия) в комплексную терапию различных хронических болевых синдромов (остеоартрит, ПГН, диабетическая полинейропатия, БНЧС и др.) позволяет увеличить эффективность лечения без возрастания количества значимых побочных явлений.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

СНП цереброспинальной жидкости для диагностики нейроцистицеркоза

Нейроцистицеркоз (НЦЦ) является наиболее распространенной гельминтозной инфекцией центральной нервной системы (ЦНС). Диагноз НЦЦ иногда затруднен из-за гетерогенных клинических проявлений, а также непостоянной чувствительности и специфичности нейровизуализационных и серологических тестов.

Методы. Секвенирование нового поколения (СНП) спинномозговой жидкости (СМЖ) использовалось для выявления патогенных организмов у пациентов с подозрением на инфекцию ЦНС на основании клинических данных.

Результаты. С использованием СНП СМЖ у 4 участников был диагностирован НЦЦ. Количество ридов (коротких последовательностей нуклеотидов), соответствующих *Taenia solium*, варьировало от 478 до 117 362. При нешаблонных методах контроля риды, соответствующие *T. solium*, не были обнаружены; их число у пациентов с НЦЦ намного превышало показатели фоновых микроорганизмов, что облегчает интерпретацию результатов СНП.

Выводы. Эта серия случаев демонстрирует, что СНП СМЖ является многообещающим методом диагностики НЦЦ в трудных случаях. Необходимы дальнейшие исследования данного метода.

Siyuan Fan et al. Next-Generation Sequencing of Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Neurocysticercosis Front Neurol. 2018 Jun 19; 9: 471.

Церебральный биохимический эффект прегабалина у пациентов с болевой формой ДПН: рандомизированное контролируемое исследование

Развитие новых инструментов нейровизуализации позволяет оценить нейрохимические изменения у пациентов с хронической болью и определить, как эти факторы изменяются в процессе фармакологического лечения. Целью данного исследования было изучить точный нейрохимический механизм терапии прегабалином с использованием спектроскопии магнитного резонанса (1H-MPC) у пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии (ДПН), чтобы в конечном итоге объективно оценить клинический эффект указанного препарата.

Методы. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 27 пациентов с ДПН, из них 13 получали плацебо (контрольная группа) и 14 – прегабалин (исследуемая группа). Лечение прегабалином предполагало ступенчатую эскалацию дозы в течение периода исследования – от 75 до 600 мг/день. Проводили 1H-MPC (при 3T) четырех областей головного мозга: передней части поясной извилины коры головного мозга (rACC), левого и правого таламуса, а также префронтальной коры. Абсолютные концентрации N-ацетил-аспартата, глутамата, глутамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глюкозы (Glc) и миоинозитола (mINS) определялись с использованием LCModel.

Результаты. Концентрация большинства нейрометаболитов существенно не отличалась в группах плацебо и прегабалина с незначительной существенной разницей уровня Glc в левом таламусе (p=0,049). Сравнение эффектов различных доз выявило значительные различия для mINS в rACC (исходный уровень 2,42±1,21 против 1,58±0,94 для дозы 450 мг; p=0,022) и дорсолатерального участка префронтальной коры (2,38±0,89 против 1,59±0,85 для дозы 75 мг и 450 мг соответственно; p=0,042), а также для ГАМК в rACC (0,53±0,51 против 0,28±0,19 для дозы 75 мг и 225 мг соответственно; p=0,014).

Выводы. Различий в концентрациях метаболитов между группами плацебо и прегабалина не было обнаружено. При этом в случае использования различных доз имела место некоторая разница в их уровнях, хотя и несущественная.

De Jaeger M. et al. Cerebral Biochemical Effect of Pregabalin in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther. 2018 Jun 27.

Нейроинфекции, вызванные патогенными грибами

Распространенность грибковых инфекций (ГИ) ЦНС значительно повысилась в последние два десятилетия. Инвазия в ЦНС во многом зависит от иммунного статуса хозяина и вирулентности грибкового штамма. В отношении заболеваемости ГИ особенно уязвимы лица с ослабленным иммунитетом, а вовлечение ЦНС может привести к летальному исходу.

Методы. Всего в базах данных PubMed, Google Scholar и Кокрановского сотрудничества опубликовано 135 статей на тему грибковых нейроинфекций, большинство – в период с 2000 по 2018 год. В этом обзоре основное внимание уделяется современным знаниям в области эпидемиологии, клинической манифестации, диагностики и лечения определенных ГИ ЦНС.

Результаты. ГИ ЦНС могут иметь различные клинические проявления, главным образом менингит, энцефалит, гидроцефалию, церебральные абсцессы и инсульт. Этиологическими факторами нейроинфекций являются дрожжи (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, *Trichosporon spp.*), монилиазные штаммы (*Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*), мукоромицеты (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*), диморфные (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum*) и феоидные (*Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis*) грибы. Их отличает общий путь передачи – ингаляционный или имплантационный вследствие травмы / хирургических вмешательств с последующим гематогенным либо контактным распространением. Поскольку проявления ГИ ЦНС часто неспецифичны, их диагностика очень сложна.

Быстрая идентификация этиологического фактора нейроинфекции и применение соответствующей терапии имеют решающее значение для предотвращения летального исхода. Выбор эффективного лекарственного средства зависит от степени проникновения в ЦНС и спектра активности возбудителя. Фармацевтические препараты амфотерицина B (AmB) (среди прочих дезоксихолат-AmBd и липосомальный L-AmB) имеют относительно ограниченное распределение в СМЖ. Вместе с тем они обнаруживаются в СМЖ в терапевтических концентрациях, что дает основания рекомендовать эти препараты для лечения криптококкового менингоэнцефалита (AmBd с флуцитозином), кандидоза (L-AmB) и мукоморцикоза (L-AmB) ЦНС. Вориконазол, умеренно липофильная молекула с хорошим проникновением в ЦНС, рекомендуется в качестве первой линии терапии аспергиллеза ЦНС. Другие триазолы, такие как позаконазол и итраконазол, с незначительными концентрациями в СМЖ не считаются эффективными препаратами для лечения нейроинфекций ЦНС. Однако клинические данные продемонстрировали, что новый триазол, исавуконазол, показал эффективность в лечении некоторых грибковых нейроинфекций. Эхинокандины с относительно низкими или неопределяемыми концентрациями в СМЖ не играют существенной роли в терапии ГИ ЦНС.

Выводы. Хотя число грибковых штаммов, вызывающих микоз ЦНС, увеличивается, только для некоторых из них имеются четко определенные стандарты лечения (например, криптококковый менингит и аспергиллез ЦНС). У пациентов с ГИ ЦНС ранняя диагностика с идентификацией этиологического фактора необходима для выбора эффективной терапии и снижения риска смерти.

Goralska K., Blaszkowska J., Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. Infection. 2018 May 21.

Леводопа-индуцированная дискинезия: клинические особенности, заболеваемость и факторы риска

Симптомы болезни Паркинсона в течение многих лет купировались леводопой; однако осложнения в виде снижения терапевтического эффекта и появления дискинезии, как правило, возникают в течение нескольких лет после начала подобного лечения. Моторные осложнения могут проявляться уже через несколько месяцев после начала приема леводопы (период возникновения в среднем до 6,5 лет).

Дискинезии могут причинять существенный дискомфорт и требуют коррекции. Леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД) включает различные нарушения движения (хорея, дистония, баллизм, миоклонус и акатизия). Наиболее распространенными формами являются хорея и хореоатетоз. Клинические проявления можно разделить на 3 основные категории, основанные на стандартных моделях движения и временной корреляции между появлением дискинезии и дозировкой леводопы: дискинезии пиковой дозы, двухфазные дискинезии и дистонии периода выключения. Сообщалось о тяжелых случаях дискинезии, причем наиболее опасным является синдром дискинезии-гиперпирексии.

О распространенности ЛИД сообщается во многих исследованиях, но зарегистрированная заболеваемость варьирует. Темпы процессии ЛИД составляют от 3 до 94%. Распространенность ЛИД в основном зависит от возраста начала, продолжительности и тяжести заболевания, а также от продолжительности терапии леводопой. Модифицируемые факторы риска включают дозу леводопы и массу тела; немодифицируемые – возраст, пол, продолжительность заболевания, клинический подтип, прогрессирование, тяжесть, генетическую предрасположенность.

Tran T.N., Vo T.N., Frei K., Truong D.D. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. J Neural Transm (Vienna). 2018 Jul 3.

Лейкоареоз независимо связан с тяжестью оптикомнестической постинсультной афазии

Целью данного исследования было проверить гипотезу о том, что выраженный лейкоареоз в непораженном полушарии в начале заболевания ассоциируется с более тяжелым течением оптикомнестической постинсультной афазии независимо от объема инфаркта, повреждения 3 критических областей, отвечающих за речь (левая нижняя лобная извилина, верхний продольный пучок и верхняя височная извилина), сопутствующей патологии и времени после инсульта.

Методы. В этом кросс-секционном исследовании был оценен процесс номинации объектов (>3 мес после инсульта) у 42 пациентов, у которых первоначально была отмечена афазия после инсульта. Был оценен лейкоареоз в правом полушарии от 1 до 4 нед с момента возникновения инсульта с использованием шкалы оценки сердечно-сосудистых заболеваний. Оценивались связь между выраженностью лейкоареоза и трудностями при номинации объектов с использованием шкалы корреляции Спирмена, а также независимый вклад лейкоареоза, объема поражения, количества месяцев с начала заболевания, сопутствующей патологии и повреждения критических зон, отвечающих за речевую функцию, с использованием логистической регрессии. Кроме того, оценивали ассоциацию между дихотомически определенным лейкоареозом и результатами оценки речи с использованием тестов χ^2.

Результаты. Выраженность лейкоареоза в начале заболевания коррелировала с трудностями в наименовании объектов (ρ= -0,56; p=0,0008) и беглостью речи (ρ= -0,37; p=0,01). Выраженный лейкоареоз был связан с худшими результатами речевых тестов. Тяжесть лейкоареоза была связана с качеством результатов речевых тестов после контроля объема поражения, количеством месяцев после инсульта, сопутствующей патологией и повреждением определенных областей мозга.

Выводы. Исход постинсультной афазии зависит от начальной тяжести лейкоареоза непораженного полушария независимо от других переменных. Степень афазии может зависеть от сохранности не пораженной инсультом ткани головного мозга.

Wright A. Leukoaraiosis is independently associated with naming outcome in poststroke aphasia. Neurology. 2018 Jul 6.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Біфрен®

фенібут

Баланс між спокоєм та активністю

ЗАСПОКОЮЄ НЕРВИ*

СТИМУЛЮЄ ПАМ'ЯТЬ ТА РОЗУМОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.
Склад. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма**. Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори і ноотропні засоби. Код АТХ N06BX. **Фармакологічні властивості.** Біфрен є похідним γ-аміномасляної кислоти і фенілетиламіну. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани, неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів. Зниження інтелектуальної та емоційної активності. Профілактика стресових станів. Психопатія. У дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. **Побічні реакції (дії).** Після першого застосування препарату можливі сонливість, нудота, запаморочення, головний біль. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р. П. №UA/12087/01 /01. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. «Фарма Старт» є частиною швейцарської фармацевтичної компанії «Асіно Фарма АГ». Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*, ** Інструкція для медичного застосування препарату Біфрен. Наказ МОЗ України №236 від 02.03.2017.

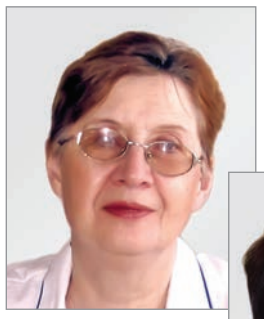
ТОВ «Фарма Старт» | Бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

acino Switzerland

BIFR-IMI-012018-008

В.В. Корнева, к.м.н., доцент, **Н.П. Гляделова**, к.м.н., доцент, **В.Г. Козачук**, к.м.н., доцент,
кафедра педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современные векторы фитотерапии в лечении вегетативных синдромов у детей



В.В. Корнева

Н.П. Гляделова

В.Г. Козачук

Представленный научный обзор отечественной и зарубежной медицинской литературы посвящен анализу проблемы вегативных синдромов (ВС) у детей различных возрастных групп, а также возможным методам фитотерапии этих синдромов.

Несмотря на определенную критику понятия вегетативной дисфункции (ВД) у детей, разнообразные ВС представляют проблему, с которой сталкиваются фактически ежедневно семейные врачи, педиатры и другие специалисты. ВС в детской популяции не являются прерогативой исключительно подросткового возраста, они наблюдаются у всех возрастных групп. По распространенности в детском возрасте ВД уступает только ОРВИ и все больше приобретает черты медико-социальной проблемы [4, 6].

Прогрессирующий рост ВС у детей в первую очередь связан с частотой церебральной патологии, наличием хронических очагов инфекции, возрастающими школьными нагрузками, ухудшением социально-бытовых условий жизни. Немаловажное значение в распространенности этих состояний имеют нарушения витаминного и минерального равновесия у детей [1, 6, 8].

Современной особенностью течения ВС в детской популяции следует считать риск трансформации в дальнейшем у одной трети из них в разнообразные заболевания, например переход в гипертоническую или язвенную болезнь, цефалгии, синдром раздраженного кишечника и другие патологии. Поэтому проблемы вегето-висцеральных синдромов все более очерчено проявляются в различных педиатрических группах. В связи с этим в современной терминологии все чаще используют понятие «нарушения церебро-интестинальных взаимодействий» и, как следствие, отмечают риск возникновения на этом фоне различных расстройств и заболеваний [6, 8].

Актуальность указанного термина была подтверждена на Американской гастроэнтерологической неделе в Сан-Диего 22 мая 2016 г., где были приняты Римские критерии IV. В основном документе этого международного форума нашли отражение результаты всех значимых исследований в гастроэнтерологии последних 10 лет. Ключевым изменениям подвергнуты некоторые положения. Так, из определений удалено слово «функциональные», что отражает изменение философского подхода к подобным нарушениям. Вместо определения «функциональные нарушения» предложено использовать «нарушения цереброинтестинального взаимодействия». Этот термин неудобен с точки зрения произношения, но в большей степени отражает смысл функциональных нарушений [8, 15].

Учитывая сказанное, возможно, в ближайшее время появится определение «нарушения церебро-кардиального взаимодействия». Такие современные терминологические подходы свидетельствуют о ведущем церебральном влиянии на возникновение ряда переходных состояний в педиатрическом возрасте. При этом следует помнить, что у детей существует высокий риск формирования нейропатологических стереотипов, которые со временем могут закрепиться в долгосрочной (нейроструктурной) памяти. Вышеизложенное мотивирует интернистов к поиску современных векторов лечения ВС у детей, расценивая эти состояния как предикторы многих заболеваний во взрослом возрасте.

ВС проявляются у детей в различных возрастных периодах. С первого года жизни – кишечные колики, срыгивания, «мраморность» кожи, нарушение терморегуляции и др. В дошкольном и младшем школьном возрасте манифестация ВС сочетается со склонностью к полилимфоаденопатии, проявлениям симптомов недифференцированной дисплазии соединительной ткани (полимиокардит, запоры, артро- и оссалгии и т. д.), клиникой железо- и других витаминно-микроэлементных дефицитов [6, 8].

Но наиболее выражены проявления ВС в подростковом возрасте, достигая, по данным различных авторов, у мальчиков от 54,6 до 72,6%, у девочек – от 62,4 до 78,2% [4]. Препубертатный и пубертатный периоды имеют свои уникальные особенности, обусловленные мощной вегетативной, эндокринной и иммунной перестройкой организма на фоне физиологического ростового скачка, а также нарушениями психосоциальной адаптации. Именно в это время формируются многочисленные транзиторные функциональные расстройства и проявляются скрытые ранее органические дефекты (например, гипоталамическая дисфункция) с широким клиническим спектром симптомов. Эти состояния, как правило, сочетаются с наличием хронических очагов инфекции, отмечена склонность к рекуррентному течению ОРВИ, функциональным гастроинтестинальным синдромам. У подростков ВС протекают с выраженным нарушением адаптации к внешним факторам. Указанное может способствовать возникновению панических атак, соматоформных синдромов, тревожно-фобических расстройств, синкопальных состояний, затяжных астеновегетативных синдромов. Настораживают тенденция к омоложению и учащение пароксизмальной вегетативной недостаточности, в том числе в виде разнообразных вегетативных кризов, требующих активных врачебных шагов по оказанию срочной или неотложной медицинской помощи [6, 8].

Поэтому поиск новых возможностей коррекции разнообразных ВС в детском возрасте является актуальным для врачей. Исходя из рекомендаций, изложенных в Римских критериях IV, а также данных ряда исследований [6, 8, 9, 15], в терапии функциональных гастроинтестинальных синдромов у детей (часто носят характер вегето-висцеральной дисфункции) важными являются неспециализированная психотерапия; немедикаментозное лечение, в т. ч. модификация предыдущей диеты пациента; медикаментозная терапия, в частности фитотерапия с позиции ее доказательной эффективности. В педиатрической практике также очень важно подобрать лекарственные средства, которые способны трансформировать патологические стереотипы функционирования организма в физиологические и закрепить их в долгосрочной памяти.

К проверенным временем средствам в лечении ВС, функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей относятся и фитопрепараты, которые предложены нам самой природой. Например, ромашка аптечная влияет на адренергическую, серотонинергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, создает условия к закреплению (консолидации) этой информации, оказывая тем самым лечебный эффект при многих функциональных состояниях [7].

Следует помнить, что фитопрепараты, имеющиеся на нашем фармакологическом рынке, естественны, поскольку мы обитаем вместе с природой. Как правило, они действуют комплексно, оказывая т. н. многозвеньевой эффект. Такой подход важен при полиморфизме ВД у детей. Риск побочных эффектов, а также передозировки у фитопрепаратов значительно меньше, чем при использовании традиционных медикаментозных средств.

Нередко практические врачи и родители обеспокоены риском аллергических реакций фитотерапии. Но следует помнить, что биологически активные растительные компоненты более родственны человеческому организму, чем синтетические препараты, так как «у растительных и животных клеток имеются аналогичные рецепторные механизмы восприятия химических сигналов, что свидетельствует о сходстве регуляции систем жизнедеятельности клеток» (Самсыгина Г.А., Брашнина Н.П., 2005; Городинская В.С., 2007; Корсун В.Ф., 2014). Поэтому большинство растений (ромашка, цикорий и др.) действуют мягко и постепенно, имеют длительный терапевтический эффект, обладают хорошей переносимостью и редким возникновением побочных явлений [7].

Вышеизложенное мотивирует исследователей к созданию комплексных фитопрепаратов, а врачей-практиков – к широкому использованию этой группы лекарственных средств, особенно при состояниях «пограничной» направленности, к которым можно отнести многие ВС.

В представленном научном обзоре отмечены современные векторы фитотерапии разнообразных ВС у детей: перспективность использования диетических добавок Виадор и Аллева, которые появились на украинском фармрынке во втором квартале 2018 года.

В состав диетической добавки Виадор входят: сухой экстракт травы настурции лекарственной (Nasturtium officinale), которая известна также как жеруха водная; сухой экстракт травы тирлича шероховатого, известного еще как горечавка (Gentiana scabra); сухой экстракт травы цикория обычного (Cichorium intybus L.); марганец (в форме марганца сульфат гидрата). Вкусовые качества этой диетической добавки скорректированы ароматизатором «Абрикос», поэтому возможно применение уже с трехлетнего возраста.

Комбинированная диетическая добавка Виадор за счет компонентов растительного происхождения и эссенциального микроэлемента марганца улучшает аппетит, повышает секрецию желудка; эффективна при ВС детей (астеновегетативном синдроме, особенно на фоне психоэмоциональной школьной перегрузки, при адаптациях детей к детским дошкольным учреждениям и т. д.); содержит разнообразные витамины растительного характера, биоактивные вещества (изокверцетрин и др.), микроэлементы, что позволяет также рекомендовать этот комплекс детям, в периоде реконвалесценции после респираторных инфекций (табл. 1).

Для более полного представления о клинических эффектах составляющих частей настоя Виадор следует напомнить, что впервые применять настои и отвары из горечавки стали еще в Древнем Египте, в Древнем Риме же этот экстракт использовался также в качестве средства для лечения чумы. Основное применение горечавки связано со способностью выделяемых ею горьких гликозидов возбуждать окончания блуждающего нерва, подходящие к желудку и слюнным железам, что способствует повышению секреции панкреатического, желудочного соков, а также перистальтики кишечника [13].

Целебные свойства горечавки объясняются ее составом, ведь она содержит горькие гликозиды и близкие к ним соединения, в частности генцианозу и генциобиозу, которые усиливают моторику желудочно-кишечного

Таблица 1. **Клинические эффекты диетической добавки Виадор у детей с разнообразными вегетативными синдромами***

Компоненты / Клинические эффекты	Экстракт травы настурции лекарственной	Экстракт травы тирлича шероховатого (горечавка)	Экстракт травы цикория обычного	Марганец
Стимуляция желудочной секреции, улучшение аппетита	+	+		
Про- и пребиотический эффект			+	
Терапия запоров, детоксикационный эффект			+	
Антисептический эффект	+	+	+	
Нейростабилизирующий эффект, седативное действие				+
Адаптогенный эффект, эффективность при астеновегететативном синдроме	+			
Особенно у реконвалесцентов респираторной патологии	+		+	
Эффект при метаболическом синдроме			+	+
Коррекция витаминного баланса	+		+	
Коррекция микроэлементного баланса	+			+
Участие в эритропоэзе	+	+	+	+

*Примечание: *детальная информация приведена в тексте.*

тракта (ЖКТ), оказывают спазмолитическое действие. За счет выделяемых из горечавки 13 фенолкарбоновых кислот (о-гидроксифенилуксусная, пирокатеховая, m-гидроксибензойная и др.) усиливается моторика ЖКТ, притупляется чувство тошноты, снижается рвотный рефлекс; возникает клинический эффект в борьбе с изжогой, коликами, запорами. Экстракты из горечавки обладают также противоглистными и антисептическими свойствами. Проведенные клинические исследования настойки тирлича шероховатого продемонстрировали, что эта фитодобавка повышает иммунологический ответ при респираторных заболевания. У пациентов, получающих фитонастойку горечавки, повышался уровень гемоглобина, улучшался эритропоэз [12, 13].

Таблица 2. **Клинические эффекты диетической добавки Аллева у детей с разнообразными вегетативными синдромами***

Компоненты / Клинические эффекты	Концентрат цветов липы	Концентрат мелиссы лекарственной	Концентрат ромашки	Экстракт пассифлоры	Экстракт хмеля	Экстракт плодов апельсинового дерева	Экстракт лаванды
Седативное действие, нейростабилизирующий эффект	+	+	+	+	+	+	+
Коррекция астеновегетативного синдрома. Адаптогенный эффект	+	+				+	+
Гипотензивный эффект	+	+		+	+	+	+
Коррекция витаминного баланса	+	+		+	+	+	
Коррекция микроэлементного баланса	+			+	+	+	
Противовоспалительный, жаропонижающий эффекты	+		+				
Эффекты при гастроинтестинальном синдроме		+	+		+		+

*Примечание: *детальная информация приведена в тексте.*

Не менее эффективный фитокомпонент Виадора – экстракт травы настурции, которая является кладезем витаминов. В листьях настурции содержатся в большом количестве аскорбиновая кислота (до 210 мг %; их ранее использовали даже в лечении цинги); провитамин А, причем его уровень не меньше, чем в моркови; витамины B_1, B_2, Е; из химических элементов – йод (5 мг %), калий, сера, фосфор [10, 14].

Листья и стебли настурции содержат также разнообразные биоактивные вещества, микроэлементы и редкие биоактиваторы – изокверцитрин и глюконастурцин (калиевая соль глюконастурциевой кислоты $C_{15}H_{20}O_9S_2K$), которые многие исследователи относят к растительным антибиотикам. Настои этого растения используются в лечении респираторных заболеваний в качестве средств, фитосанирующих бронхолегочную систему, как противокашлевые, отхаркивающие препараты. Антисептическая составляющая настоя настурции применяется как уросептическое средство. Поэтому детям с ВС, которые, как правило, сопровождают респираторные заболевания, целесообразно использовать Виадор в реконвалесценции и восстановительном периоде ОРВИ, особенно при рекуррентном характере их течения [7].

Не менее важным терапевтическим эффектом настоя настурции является клиническая эффективность при гастроинтестинальных синдромах. Данный настой умеренно стимулирует желудочную секрецию, улучшает аппетит. Учитывая высокую витаминно-микроэлементную составляющую, отмечены хорошее антианемическое свойство, а также эффективность при патологии щитовидной железы с йододефицитным синдромом [14].

Такая составляющая диетической добавки Виадор, как сухой экстракт травы цикория, является очень важным терапевтическим компонентом как при гастроинтестинальных синдромах в педиатрии, так и при клиническом полиморфизме ВС. Химический состав, биологические эффекты корня цикория и травы существенно не отличаются. Цикорий содержит ряд витаминов (в мг/100 г): каротин – 1,3; B_1 – 0,05; B_2 – 0,03; РР – 0,24; С – 10,2); минеральные вещества (в мг/100 г): натрий – 4,4; калий –192,0; марганец – 12,9; кальций – 25,6; железо – 0,7; фосфор – 26,0 (Вилох Э., 1973). Этот источник витаминов, микроэлементов, биологически активных компонентов, которые быстро и эффективно усваиваются организмом, обусловливает высокую заинтересованность медиков в его использовании во врачебной практике [10].

Следует обратить внимание, что все части растения содержат млечный сок, в котором найдены биологически активные составляющие: лактуцин, лактукопикрин (моноэфир параоксифенилуксусной кислоты и лактуцина), тритерпеновый спирт тараксастерол, цикориевая кислота. Последние многие исследователи в XX ст. относили к средствам, которые повышают адаптационные возможности организма, а также обладают седативным, умеренно снотворным действием (Дудченко Л. Г., Кривенко В. В., 1985) [12].

При этом цикорий применяют в качестве средства, улучшающего аппетит. В его корзинках найден гликозид цикорин, способствующий восстановлению эпителия слизистой кишечника у экспериментальных животных, особенно после кишечных инфекций. Гликозид цикория, как и инулин, обладает противомикробными, противовоспалительными и вяжущими свойствами (Тлехас Г.И., 1974). В эксперименте на животных настой соцветий цикория оказывал успокаивающее действие на ЦНС, отмечалось увеличение амплитуды и замедление ритма сердечных сокращений. Экстракт из цикория увеличивает толерантность организма к углеводам и успешно применяется у пациентов, страдающих сахарным диабетом, при метаболических синдромах [13].

Важным компонентом корня цикория и его наземной части является инулин. Последний $(C_6H_{10}O_5)_n$ – это органическое вещество из группы полисахаридов, полимер D-фруктозы, является пребиотиком. Данный олигосахарид (неперевариваемый пребиотик), двигаясь через кишечник, избирательно ферментирует и питает, восстанавливает только физиологическую кишечную микрофлору; оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее действие, уменьшает газообразование, препятствует формированию запоров [7, 12].

Инулин повышает всасываемость кальция и магния (способствует укреплению костной ткани), улучшает всасывание железа, витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, калия. Природная фруктоза, из которой состоит инулин, – уникальный сахар, который способен участвовать в тех же обменных процессах, что и глюкоза, и полноценно замещать ее в ситуациях, когда она неполноценно поступает в клетки. Это способствует нейро- и вазопротекторным эффектам экстракта из цикория.

Еще один компонент диетической добавки Виадор – марганец (Mn). Из всего пищевого рациона человека всасывается не более 10% Mn. При его дефиците в организме развивается неврастения со склонностью к депрессии, поэтому многие исследователи называют марганец хранителем оптимизма. Потребность в Mn увеличивается при психоэмоциональных перегрузках, что четко прослеживается в подростковом возрасте [9]. В организме человека этот микроэлемент является кофактором различных систем ферментного обмена (синтез нуклеиновых кислот, метаболизм гормонов щитовидной железы, инсулина); входит в состав супероксиддисмутазы, потенцируя антиоксидантный эффект; принимает участие в обмене медиаторов ЦНС, а также в регуляции катализа усвоения кальция; обладает антиатеросклеротическим эффектом; улучшает репродуктивную функцию человека; оказывает антигистаминное действие (у детей-атопиков отмечается его дефицит). Mn участвует в метаболизме форменных элементов крови. В комбинации с железом отмечается улучшение усвоения обоих элементов по сравнению с раздельным их применением [3].

Сироп Аллева (Alleva) – также новинка на украинском фармацевтическом рынке. Эта диетическая добавка может с успехом использоваться при разнообразных проявлениях ВС у детей и подростков. **В состав сиропа Аллева входят: сухой концентрат цветов липы (Tilia L.), сухой концентрат мелиссы лекарственной (Melissa officinalis), сухой концентрат ромашки (Matricaria recutita), экстракт пассифлоры (Passiflora incarnata L.), экстракт хмеля (Humulus lupulus L.), сухой экстракт плодов апельсинового дерева (Citrus simensis), экстракт лаванды (Lavandula pedunculata). Вкусовые качества сиропа скорригированы ароматизаторами «Грейпфрут» и «Вишня», его можно назначать детям с трех лет.**

Сироп Аллева можно рекомендовать при разнообразных проявлениях ВД, а именно: с седативной целью, при нарушениях сна; как спазмолитическое средство при нарушениях цереброинтестинальных взаимодействий, а также как фитогипотензивное средство; с целью витаминной и микроэлементной коррекции (табл. 2).

Седативный эффект мелиссы лекарственной, цветов липы, экстракта пассифлоры, экстракта хмеля, экстракта лаванды, плодов апельсинового дерева известен уже много веков. Настои этих трав при комбинированном употреблении обладают синергетическим эффектом, особенно на фоне ВД, при психоэмоциональных перегрузках, во время адаптационных периодов у детей [10].

Ведущим терапевтическим вектором фитокомпонентов сиропа Аллева являются его разнообразные витаминные, микро- и макроэлементные составляющие, биологически активные вещества. Так, экстракт пассифлоры содержит 78-166 мг/100 г аскорбиновой кислоты; в мелиссе и хмеле, концентрате цветов липы также много витамина С (до 150 мг %). В этих же травах много витаминов группы В (B_1, B_2, B_6), в достаточном количестве содержатся токоферол, витамин А, витамины РР, каротиноиды, масла (20%), органические кислоты, микроэлементы (в т. ч. до 10% селена). Комплекс таких витаминов и микроэлементов во многом обусловливает кардиотонические эффекты пассифлоры, мелиссы и хмеля [14].

Похожий витаминный состав и у сухого экстракта плодов апельсинового дерева. Этот компонент Аллевы содержит органические и жирные кислоты, флавоноиды, терпены, кумарины, алкалоиды, которые обеспечивают мягкий антидепрессивный эффект, кардио-, вазо- и нейропротекторное действие (в первую очередь седативное). Вместе с тем экстракт плодов апельсинового дерева эффективен при метаболическом синдроме, что объясняется гипогликемическим, антиатеросклеротическим воздействием [7, 12].

Аналогичным седативным, легким снотворным эффектом обладает экстракт пассифлоры, что обусловлено флавоноидом витексином. Последний, кроме этого, оказывает спазмолитическое воздействие на гладкую мускулатуру сосудистой стенки (мягкий гипотензивный эффект). Подобные гипотензивные свойства имеют экстракт лаванды и экстракт хмеля. При этом экстракт лаванды эффективен при астеновегетативном синдроме, головокружении [7, 10].

Сухой концентрат цветов липы имеет жаропонижающее, противовоспалительное действие. В нем же содержится большое количество биофлавоноидов (4-5%; преимущественно производные кверцетина). Именно такие компоненты в совокупности с богатым витаминно-микроэлементным составом цветов липы позволяют оказывать также седативный эффект, спазмолитическое и мочегонное действие, повышают возможность концентрации внимания. Особенно целебны такие свойства у детей с проявлениями ваготонии, в частности при нейроциркуляторном синдроме ВД. При таких синдромах периодически возможно незначительное повышение внутричерепного давления. Совокупность спазмолитического, диуретического, седативного эффектов настоя из липы имеет комплексное патогенетическое влияние при вегетативных пароксизмах [7, 10].

Сироп Аллева эффективен также при гастроинтестинальных синдромах ВД благодаря таким составляющим, как ромашка, лаванда, мелисса, хмель. Последние известны как фитоспазмолитики, оказывают ветрогонное и противовоспалительное действие. В медицине настои хмеля применяют для возбуждения аппетита. Настой лаванды способствует нормализации кислотности [10].

Клинический гастроинтестинальный эффект ромашки аптечной известен уже с древности. Ромашка в виде настоя принимается внутрь при функциональных гастроинтестинальных синдромах, гастритах, язвенной болезни, колитах. Наиболее активными гастроинтестинальными компонентами ромашки считаются бизаболол и полиены (подавляют выделение гистамина, серотонина и брадикинина); азулены (обладают антиаллергическим, противовоспалительным, местноанестезирующим эффектами), а также флавоноиды и кумарины (оказывают репаративное, противовоспалительное действие). В состав эфирного масла, выделяемого из соцветий ромашки, входят сесквитерпен, а также каприловая, нониловая и изовалериановая кислоты, которые, кроме спазмолитического, ветрогонного и противовоспалительного свойств, обладают седативным, антигистаминным действием, что оказывает клинические эффекты и при респираторной патологии [12, 14].

В заключение хотелось подчеркнуть, что ВС в педиатрии все больше приобретает черты медико-социальной проблемы, так как является предиктором многих заболеваний во взрослом возрасте. Современное течение ВД у детей различных возрастных групп очень многолико. Основной задачей для интернистов является правильная оценка нарушений цереброинтестинальных, цереброкардиальных и других взаимодействий, а также проведение соответствующей корригирующей терапии.

В комплексном лечении ВД у детей следует помнить об эффективности фитосредств. Современными векторами фитотерапии при данных состояниях могут быть диетические добавки Виадор и Аллева, которые эффективны при вегетативном дисбалансе у детей разных возрастных групп.

Список литературы находится в редакции.

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета

Метаболическая кардиопротекция: фокус на мельдоний (РИПРОНАТ)

И.И. Князькова

На протяжении последних десятилетий в клинической медицине усиленно развивается так называемое метаболическое направление, основной целью которого является исследование нарушений клеточных обменных процессов при сердечно-сосудистой патологии [1]. Доказано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание, обусловленное несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, что приводит к нарушению функции сердца [2].

В настоящее время большое внимание привлекают метаболические изменения, возникающие при неадекватном кровоснабжении миокарда. Одним из доказанных факторов патогенеза болезни наряду с ишемией, гипоксией миокарда является избыточное образование свободных радикалов в процессе окислительного стресса. Практически сразу после развития ишемии в кардиомиоцитах нарушается энергетический баланс. Эти изменения характеризуются прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением лактата, протонов, развитием внутриклеточного ацидоза, нарушением ионного гомеостаза [3]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. Окисленные ЛПНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO) – одного из основных регуляторов нормальной функции эндотелия [5].

Именно феномен окислительного стресса и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению клеточных мембран и апоптозу. Эти данные явились обоснованием применения при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) метаболической терапии, в основе которой лежит цитопротекторная защита миокарда, позволяющая улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить период миокардиальной депрессии на фоне реперфузионных нарушений, нормализовать электрический метаболизм клетки [6].

Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название миокардиальных цитопротекторов [7-9]. Их механизм действия связан не столько с гемодинамическим эффектом, сколько с положительным влиянием на механизмы продукции и потребления энергии, способностью к оптимизации функции дыхательной цепи, коррекции равновесия между антиоксидантной протекцией и активностью механизмов окисления свободных радикалов [10]. Кроме того, цитопротекторы оказывают непосредственное влияние на кардиомиоциты, способствуя повышению их выносливости при ишемии и таким образом предупреждая метаболическое ремоделирование миокарда [11]. Наиболее часто используются внутримитохондриальные цитопротекторы, в основе действия которых лежит оптимизация метаболизма клетки в условиях ишемии и оксидативного стресса [13] (рис. 1).

Одним из примеров цитопротекторных препаратов, широко используемых в клинической медицине в странах СНГ, является мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат), синтезированный в 1970-х годах в лаборатории профессора И.Я. Калвиньша (Институт органического синтеза, Латвия). Данные клинических исследований позволили установить антиишемические и кардиопротекторные эффекты мельдония [17, 18].

Фармакокинетика

Мельдоний представляет собой низкомолекулярное водорастворимое соединение. У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 2 ч; период полувыведения составляет 18 ч [19]. Продемонстрировано увеличение периода полувыведения мельдония после нескольких последовательных внутривенных введений до 15,34±3,14 ч по сравнению с однократной внутривенной инфузией (6,55±1,17 ч) [20], что, по-видимому, обусловлено нелинейной кинетикой мельдония при повторных введениях, приводящей к накоплению препарата [20]. Препарат метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками [2].

Механизм действия мельдония дигидрата (РИПРОНАТ) представлен на рисунке 2.

Фармакологические свойства

Экспериментально установлено, что препарат оказывает кардиопротекторный эффект, ингибируя уровень L-карнитина. Вследствие уменьшения концентрации карнитина происходит усиленный синтез γ-бутиробетаина. Последний, в свою очередь, способен индуцировать образование NO – одного из наиболее эффективных природных агентов, связывающего свободные радикалы в организме и обусловливающего такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. В результате мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [22]. Кроме того, при ишемических состояниях применение мельдония способствует реализации в клетках эффекта прекондиционирования посредством стимуляции экспрессии необходимых для окисления сахаров ферментов и их активности, помогая клеткам подготовиться к ишемии [23].

Следует отметить, что мельдоний ограничивает транспорт только длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, а короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться. Также мельдоний, уменьшая проникновение жирных кислот в митохондрии, восстанавливает транспорт АТФ и способствует выживанию клеток, поскольку активированные жирные кислоты, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение [24].

Среди других благоприятных эффектов мельдония следует отметить антиоксидантный. Благодаря уменьшению скорости ПОЛ и стимуляции активности эндогенных антиоксидантов мельдоний нивелирует результаты окислительного стресса [11]. **Мельдоний оказывает благоприятное влияние на эндотелиальную функцию и сосудистый тонус**. Так, в эксперименте мельдоний существенно уменьшал развитие атеросклеротического поражения в аорте и ее синусах [25]. Аналогично в исследовании на модели крыс с острой ишемией миокарда применение мельдония в течение 10 дней приводило к уменьшению зоны инфаркта миокарда (ИМ) [26]. Также отмечены увеличение выживаемости, благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка и улучшение энергетического статуса

Рис. 1. Принципиальные возможности оптимизации клеточной энергопродукции в условиях ишемии [14]
Примечания: АТФ – аденозинтрифосфат; ГИК – глюкозо-инсулиновая смесь; СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 2. Механизм действия мельдония (РИПРОНАТ)

в эксперименте у крыс на модели СН после ИМ [27]. В эксперименте на изолированных сердцах морских свинок введение мельдония приводило к уменьшению гипоксического и реперфузионного повреждения [28].

Показано, что мельдоний также имеет благоприятное влияние при метаболических заболеваниях. В эксперименте на модели сахарного диабета (СД) введение мельдония на протяжении 6 нед приводило к снижению уровня глюкозы в крови и уровня гликированного гемоглобина, повышению толерантности к глюкозе и предотвращению диабетической нейропатии [29]. В другом исследовании на модели СД у крыс мельдоний оказывал корригирующее влияние на эндотелиальную функцию [30].

Терапевтическая эффективность

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований у пациентов со стабильной стенокардией (MILSS, MILSS I, MILSS II) [32-34], ИМ [35], а также при аортокоронарном шунтировании [36]. Отмечены положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, улучшение показателей физического и, частично, психологического компонента качества жизни пациентов [37]. Мельдоний оказывает физиологическое регулирующее, тренирующее воздействие на организм, вследствие чего также разрешен для применения здоровыми людьми [38].

Ишемическая болезнь сердца

В работе М.Н. Михайловой и соавт. [39] продемонстрирована не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость мельдония при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хронической ИБС. Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой. У 56% участников исследования имело место уменьшение степени депрессии сегмента ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5-7-е сутки лечения и достигал максимума к концу 3-й недели.

При комбинированном лечении стабильной стенокардии как наиболее частой формы течения ИБС [40] одной из ключевых задач является профилактика ангинозных приступов и эпизодов безболевой ишемии миокарда, которые чаще регистрируются у лиц пожилого возраста [41]. Применение мельдония в составе комбинированной терапии на протяжении 12 нед у больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса (ФК) приводило к уменьшению количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, уменьшению средней длительности и суммарной длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, что подтверждает антиишемический эффект этого препарата [42].

В открытом контролируемом исследовании [43], включавшем 117 пожилых пациентов с ИБС, изучено влияние мельдония на параметры окислительных процессов и эндотелиальной функции. В основную группу вошли 67 больных (средний возраст – 75,4±0,5 года), принимавших дополнительно к общепринятой терапии мельдоний в дозе 500 мг/сут в течение 12 нед. Участники группы сравнения (средний возраст – 74,0±0,6 года p>0,05) получали только общепринятую терапию. Продемонстрировано, что дополнительное назначение мельдония сопровождалось улучшением субъективных клинических проявлений заболевания: уменьшением выраженности одышки, периодичности головокружения и утомляемости, увеличением переносимости физической нагрузки [44]. Кроме того, отмечены снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛПНП и повышение синтеза/секреции NO, способствующие в целом нормализации функции эндотелия сосудов и увеличению переноси мости физической нагрузки. **Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛПНП теоретически можно объяснить способностью мельдония потенцировать ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛПНП и/или снижать в ЛПНП уровень ненасыщенных жирных кислот – основных субстратов процесса ПОЛ**.

Коронарная ангиопластика

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, сопряженной с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (дисфункция миокарда с развитием оглушенного миокарда с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушение гемодинамики, аритмии) [45]. Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [46]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества СЖК при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [47]. В многочисленных исследованиях доказана роль активации процессов ПОЛ на фоне снижения активности защитных антиоксидантных ферментных систем организма в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [48]. Метаболические нарушения и свободнорадикальные процессы также являются основными патогенетическими факторами при развитии дисфункции миокарда во время коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [49].

В работе Е.Е. Ильиной [50] изучалась эффективность мельдония и триметазидина у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в предоперационном и послеоперационном периодах коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. **При применении мельдония и триметазидина до и после операции у пациентов наблюдались уменьшение приступов стенокардии уже в предоперационном периоде на 29,5 и 15,3% соответственно, отсутствие признаков ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ**. Этому соответствовало уменьшение числа желудочковых нарушений ритма сердца до операции на фоне применения мельдония и триметазидина на 31,2 и 18,2% соответственно. При назначении кардиопротекторов в пред- и послеоперационном периодах отмечено улучшение общей и локальной сократимости уже до операции: увеличение фракции выброса ЛЖ на 6,86 и 5,39%, уменьшение индекса нарушения локальной сократимости на 3,05 и 5,43% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. После проведения коронарного шунтирования фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась на 12,41 и 8%, индекс нарушения локальной сократимости достоверно уменьшился на 12,98 и 10,08% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. На фоне терапии мельдонием и триметазидином уменьшилось содержание маркеров ПОЛ и увеличились показатели защитных антиоксидантных систем; также имело место ограничение активности кардиоспецифических ферментов в крови в 1-е сутки после операции, что свидетельствует об уменьшении степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. При этом максимальная активация антиоксидантных ферментов отмечается при использовании в предоперационном периоде мельдония. **Таким образом, в пред- и послеоперационном периоде назначение мельдония в составе комплексного лечения больных стабильной стенокардией II-III ФК, которым проводится коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, уменьшает развитие ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда**.

По данным ряда исследований, мельдоний является безопасным лекарственным средством, хорошо переносится пациентами пожилого и старческого возраста с ИБС и СН.

Сердечная недостаточность

В рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролированного параллельного рандомизированного исследования [37] изучены клиническая эффективность и безопасность мельдония в сравнении с дигоксином у 120 больных с СН II ФК на фоне хронической ИБС. В сравнении с плацебо на фоне курсового лечения мельдонием (1-1,5 г/сут) возрастает сократительная и насосная функция ЛЖ, повышается физическая работоспособность, у 63 (78%) больных снижается ФК СН. Авторы считают, что мельдоний может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения СН на фоне хронической ИБС.

В исследовании А.О. Недошивина и соавт. [51] изучено изменение качества жизни больных с ХСН на фоне терапии мельдонием (по 250 мг 4 р/день в течение 30 дней). Показано, что лечение мельдонием в дозе 1 г/сут per os может способствовать повышению качества жизни пациентов с ХСН.

Таким образом, фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Многообразие фармакологических свойств мельдония, среди которых противоишемический, антиангинальный, метаболический и другие эффекты, наряду с его безопасностью и хорошей переносимостью подтверждены в ряде экспериментальных и клинических исследований. Полученные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что включение мельдония в схему комбинированной терапии пациентов с ИБС повышает эффективность консервативного медикаментозного лечения и интервенционных вмешательств, в том числе в гериатрической когорте.

Список литературы находится в редакции.

СПРАВКА «ЗУ»

Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат мельдония европейского производства – Рипронат (компания World Medicine). Рипронат выпускается в парентеральной и пероральной лекарственных формах: раствор для инъекций 100 мг/мл по 5 мл в ампулах № 10, капсулы по 250 мг (№ 40 и 60) и 500 мг (№ 60). В острых клинических ситуациях лечение, как правило, начинают с внутривенного введения Рипроната по 500-100 мг/сут (1-2 ампулы), а через 10-14 дней переходят на прием препарата в пероральной форме. Длительность курса терапии Рипронатом обычно составляет 4-6 нед, лечение можно повторять 2-3 раза в год.

П.А. Бездетко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Харьковского национального медицинского университета

К вопросу о максимальной медикаментозной терапии глаукомы

П.А. Бездетко

Глаукома – тяжелое заболевание глаза, которое в случае позднего выявления, а также в отсутствие адекватного лечения приводит к неминуемой слепоте. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество глаукомных больных в мире колеблется в пределах от 60,5 до 105 млн, причем в ближайшие 10 лет может увеличиться еще на 10 млн (Quigley H.A., Broman A.T., 2006).

По данным ВОЗ, глаукома занимает 2-е место после катаракты в структуре причин потери зрения (13%). В 2016 г. экспертные комиссии Министерства здравоохранения Украины осмотрели около 24 тыс. человек с недостатками зрения. По результатам анализа состояния первичной инвалидности, интенсивный показатель составил 1,78 на 10 тыс. взрослого населения и 1,9 – на 10 тыс. трудоспособного; 74% людей с инвалидностью по зрению имеют нейродегенеративные заболевания, среди которых лидирует глаукома. Согласно материалам исследований, вероятность наступления слепоты на один глаз через 20 лет после возникновения заболевания и начала лечения составляет 27%, на оба глаза – 9%. По мнению ряда исследователей, ввиду необращения больных и дефектов профилактических осмотров имеющаяся статистика не отражает реальных масштабов распространенности глаукомы. Представленные в литературе сведения почти вдвое меньше предполагаемых расчетных показателей. Наиболее известным причинным и поддающимся лечению фактором риска для глаукомы является внутриглазное давление (ВГД). Это наиболее модифицируемый показатель, в связи с чем в настоящее время все ресурсы разработки антиглаукомных препаратов направлены на создание средств для снижения ВГД.

Первым выбором в лечении глаукомы в большинстве случаев являются препараты, уменьшающие ВГД. Несмотря на то что в наши дни выбор гипотензивных препаратов для терапии глаукомы значительно больше по сравнению с тем, что был доступен раньше, принципы лечения этого заболевания не изменились. И сегодня продолжаются дискуссии о полезности таких понятий, как «целевое внутриглазное давление» и «максимальная медикаментозная терапия».

Целевой уровень ВГД устанавливается от параметров офтальмотонуса, который имел место перед началом лечения. Показатель целевого ВГД связан с повреждением сетчатки и зрительного нерва, тяжестью повреждения, факторами риска прогрессирования, ожидаемой продолжительностью жизни и потенциальными опасными последствиями лечения. В целом ряде многоцентровых рандомизированных исследований показано, что начальная задача направлена на снижение ВГД на 20-50%. Более того, офтальмологи должны стремиться поддерживать ВГД в стабильном диапазоне, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение зрительного нерва. Достижение целевого ВГД может потребовать агрессивного лечения и частой смены терапии. Целевой диапазон ВГД является динамичной концепцией, поэтому он должен быть индивидуализирован и постоянно переоцениваться с учетом стадии заболевания, факторов риска, ожидаемой продолжительности жизни и социальных обстоятельств пациента. При выборе лечения необходимо учитывать тот факт, что наиболее масштабные потери ганглиозных клеток сетчатки в процессе прогрессирования глаукомы происходят именно в начальной стадии, поэтому агрессивная терапевтическая тактика необходима с ранних стадий глаукомы.

Подобная концепция требует ответа на вопрос, что такое агрессивное лечение глаукомы и каким образом оно связано с понятием «максимальное медикаментозное лечение глаукомы». Термин «максимальная медикаментозная терапия глаукомы» унаследован с 1960-х годов. В то время максимальная медикаментозная терапия включала использование всех доступных препаратов для лечения глаукомы, а именно бета-блокаторов, миотиков, адреналина и пероральных ингибиторов карбоангидразы (КА), а также их комбинации. За последние 30 лет введено больше классов антиглаукомных препаратов, чем в предыдущие 100 лет, и этот процесс продолжается. Согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества 2014 года, препараты для лечения глаукомы делятся на средства 1-го и 2-го ряда. Препараты 1-го ряда, влияющие на уровень ВГД по механизму гипотензивного действия, можно разделить на следующие группы: вещества, уменьшающие выработку внутриглазной жидкости (ВГЖ), такие как α-агонисты, β-блокаторы, селективные β-блокаторы, ингибиторы КА, и вещества, стимулирующие увеосклеральный отток (синтетические простагландины, α-агонисты). β-Блокаторы выпускаются в виде 0,25% и 0,5% растворов. Тимолола малеат является неселективным блокатором β-адренергических рецепторов. Дорзоламид – высокоспецифичный неконкурентный и обратимый ингибитор КА-II, основного изофермента в отростках цилиарного тела, который регулирует образование ВГЖ в задней камере глаза. На фоне монотерапии дорзоламидом офтальмотонус снижается в среднем на 6,8±0,9 мм рт. ст., или на 25% от исходного уровня. Среди препаратов, уменьшающих ВГД, ингибиторы КА позиционируются как средства, благотворно влияющие на перфузию глаза.

Предложенный в 1996 г. бримонидина тартрат 0,2% в настоящее время применяется для снижения ВГД у пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой. Бримонидин можно отнести к средствам прямого нейропротекторного эффекта с двойным механизмом действия (повышение уровня BDNF, антагонист NMDA-рецепторов)

Аналоги простагландинов на сегодня являются наиболее мощными лекарственными препаратами для снижения ВГД у больных глаукомой. Это связано с тем, что исключительно у синтетических простагландинов реализация гипотензивного эффекта осуществляется за счет работы 2 путей оттока – трабекулярного и увеосклерального. Синтетические простагландины – не только самые мощные гипотензивные антиглаукомные препараты. Они обеспечивают снижение ВГД за счет стимуляции наиболее физиологичного двойного пути оттока камерной влаги. В настоящее время выделяют группу декосоноидов (унопростон 0,12%), простаноидов (латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%, тафлюпрост) и простамидов (биматопрост 0,03%). Известно, что выраженность гипотензивного действия синтетических простагландинов обусловлена степенью их сродства к FP-рецепторам. Ориентируясь на эти данные, можно судить об их эффективности в отношении снижения ВГД, а кроме того, о выраженности побочного действия. Травопрост по своей химической структуре имеет наибольшую степень сродства с FP-рецепторами, отсюда и его преимущества перед другими синтетическими простагландинами.

В настоящее время в арсенал офтальмологов Украины поступает препарат Травинор, в составе которого содержится 0,040 мг (40 мкг) травопроста, а также вспомогательные вещества (бензалкония хлорид, полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат, трометамол, борная кислота, трилон Б, манит (Е 421), 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор соляной кислоты, вода для инъекций). Травинор® обеспечивает значительное снижение ВГД при применении однократной дозы. Гипотензивный эффект может сохраняться более чем 24 ч. Травинор® обладает выраженным нейропротекторным действием: увеличивает приток крови к диску зрительного нерва у животных после 7 дней местного применения в глаз (1,4 мкг 1 р/сут).

Внушительный арсенал гипотензивных препаратов многократно умножил варианты как монотерапии, так и комбинированного медикаментозного лечения глаукомы. Согласно определению, максимальная терапия при глаукоме – это искусство достижения наилучшего терапевтического результата с помощью лекарств, при этом следует избегать токсичности и неудобства для пациента. Наличие множества гипотензивных антиглаукомных препаратов предполагает создание значительного количества потенциальных комбинаций этих препаратов для усиления гипотензивного действия. В области максимизации терапии при глаукоме необходимо контролировать взаимодействие между лекарствами, пациентом и болезнью. При назначении 2-3 и даже 4 препаратов для снижения ВГД у больных глаукомой необходимо помнить о таких моментах.

- Вероятность побочных эффектов повышается с увеличением количества и дозы препаратов глаукомы.
- Дополнительные препараты могут не обеспечить ожидаемого снижения ВГД. Офтальмологические гипотензивные средства уменьшают давление на определенную величину. Второй гипотензивный агент оказывает понижающее действие на ВГД, уже сниженное первым агентом, и, следовательно, приводит к меньшему снижению давления, чем если бы использовался

СПРАВКА «ЗУ»

На фармацевтическом рынке Украины доступны капли глазные Травинор® (АО «Киевский витаминный завод»). Действующее вещество препарата – травопрост (0,04 мг/мл), форма выпуска – флакон объемом 2,5 мл з контролем первого раскрытия.

Травопрост – аналог простагландина F2α, является его полным селективным агонистом с высокой степенью родства с FP-рецепторами простагландина. Травопрост снижает ВГД, увеличивая отток ВГЖ по трабекулярной сетке и увеосклеральному пути. Снижение ВГД начинается примерно через 2 ч после применения препарата, а максимальный эффект достигается через 12 ч. Значительное снижение ВГД при применении однократной дозы может сохраняться в течение более чем 24 ч.

Данные по применению препарата Травинор® в сочетании с тимололом 0,5%, а также в комбинации с бримонидином 0,2% свидетельствуют о дополнительном действии препарата Травинор® при его использовании с этими антиглаукомными препаратами. Клинических данных относительно его совместного применения с другими офтальмологическими гипотензивными лекарственными средствами нет. В экспериментальных исследованиях травопрост значительно увеличивал приток крови к диску зрительного нерва после 7 дней местного применения (1,4 мкг 1 р/сут).

Травинор® показан для снижения повышенного ВГД у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой. Противопоказанием является повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.

При использовании аналогов простагландинов наблюдались изменения со стороны периорбитального участка и кожи век, включая углубление борозды века. Травопрост может постепенно менять структуру ресниц (увеличение длины, толщины, пигментации и/или количества). Травинор® применяют у взрослых, включая пациентов пожилого возраста. Препарат закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок (мешки) пораженного глаза (глаз) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект достигается при введении дозы вечером.

После закапывания рекомендуется зажать носослезный канал или слегка закрыть веки. Это снижает системную абсорбцию лекарств, введенных в глаза, что может уменьшить вероятность возникновения системных побочных эффектов.

При использовании более чем одного офтальмологического средства для местного применения интервал между их инстилляцией должен составлять не менее 5 мин. В случае пропуска дозы лечение необходимо продолжить со следующей запланированной дозы, при этом доза не должна превышать капли в пораженный глаз (глаза) 1 раз в сутки.

Если происходит замена другого офтальмологического антиглаукомного средства на Травинор®, применение иного препарата следует прекратить и на следующий день начать лечение Травинором.

отдельно. И еще более неэффективным может быть добавление третьего препарата. Более того, процент снижения может быть не аддитивным, особенно если у 2 препаратов аналогичный механизм действия.

• Максимизация терапии, увеличение количества используемых гипотензивных препаратов требует того, чтобы пациент мог придерживаться назначений. Рост числа лекарств, кратности инстилляций связаны с дальнейшим снижением приверженности к лечению. Однократное или двухдневное дозирование меньше влияет на график пациента, чем дозирование от 3 до 4 раз в день.

• При использовании тонометра Гольдмана диапазон нормальных значений ВГД – от 11 до 21 мм рт. ст., в среднем 16 мм рт. ст. У конкретного пациента эти цифры могут отклоняться на 7-8 мм рт. ст. При использовании тонометра Маклакова показатели нормального ВГД находятся в пределах 12-25 мм рт. ст. Передозировка противоглаукомных гипотензивных препаратов и уменьшение ВГД ниже нормы как при монотерапии, так и при применении комбинации препаратов не представляется возможным.

Литература, основанная на методах доказательной медицины, может служить руководством при выборе одного или двух наиболее эффективных лекарств, тестируемых в исследуемой группе больных глаукомой. Максимальная терапия при лечении глаукомы часто называется максимально переносимой медикаментозной терапией. Современная философия лечения глаукомы заключается в том, чтобы сохранить зрительную функцию и поддержать на высоком уровне качество жизни человека (минимум побочных эффектов гипотензивных препаратов, неудобств режима лечения, последующих графиков, а также минимальное воздействие социально-экономического бремени). Учитывая уменьшающийся с каждым дополнительным лекарственным средством гипотензивный эффект, редко бывает полезным, чтобы пациент получал больше двух антиглаукомных препаратов одновременно. При этом необходимость снижения ВГД остается. Решение этой непростой задачи лежит в плоскости создания комбинированных гипотензивных препаратов, так называемых фиксированных комбинаций. Фиксированные комбинации содержат 2, иногда 3 препарата с аддитивным действием. Помимо усиления гипотензивного эффекта, фиксированные комбинации:

• играют значительную роль в снижении кратности назначения гипотензивных препаратов;

• снижают воздействие консервантов, что улучшает переносимость терапии;

• устраняют эффект вымывания, связанный с недостаточным временным интервалом между несколькими инстилляциями;

• упрощают схемы лечения, что способствует соблюдению режима терапии и, в результате, стабилизации ВГД.

Наиболее частой является фиксированная комбинация β-блоктора и препарата простагландинового ряда. Популярность такой комбинации объясняется рядом естественных факторов: Известно, что гипотензивный эффект тимолола в ночное время снижен из-за естественного уменьшения продукции ВГЖ. В свою очередь, простагландины действуют круглосуточно, понижая уровень ВГД за счет увеличения увеосклерального оттока (Orzalesi N. et al., 2000).

Достаточно эффективно уменьшает ВГД комбинация бримонидина и β-блокатора. В последние годы появилась эффективная формула, не содержащая β-блокаторов, – комбинация бримонидина и бринзоламида.

Одной из востребованных в среде офтальмологов всего мира является комбинация дорзоламида и тимолола (Дорзитим®). Эта фиксированная комбинация понижает офтальмотонус в среднем на 33% от базового, а максимальное уменьшение уровня ВГД достигает 45%. Снижение ВГД начинается через 1 ч после однократной инстилляции. Действие препарата достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется в течение 24 ч; рекомендуемый режим применения – 2 р/день.

Влияние комбинации дорзоламида и тимолола на глазной кровоток стало предметом ряда исследований. В 2008 г. рассматривалась выраженность гипотензивного и гемодинамического действия тимолола малеата и дорзоламида в сравнении с таковым фиксированной комбинации указанных препаратов. В результате лечения в группе, получавшей фиксированную комбинацию дорзоламид/тимолол, существенно возрос кровоток в области нейроретинального пояска. Эти данные нашли подтверждение и в других исследованиях (Ohguro I., 2012; Martinez A., Sanchez-Salorio M., 2009). Также была отмечена более высокая антиоксидантная активность у комбинации дорзоламид/тимолол по сравнению с другими фиксированными комбинациями для снижения ВГД у больных глаукомой (Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П., 2013). Несмотря на преимущества комбинированных препаратов, фиксированные комбинации, согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества (2014), должны применяться после монотерапии тем препаратом, который будет использован в фиксированной комбинации. Кроме того, в качестве первого выбора фиксированные комбинации могут применяться у больных глаукомой с изначально высоким ВГД.

Как видно из вышеизложенного, в отношении фиксированных комбинаций, используемых для снижения ВГД у больных глаукомой, накоплена достаточно полная доказательная база. Вместе с тем наличие фиксированных комбинаций ставит перед офтальмологами следующие задачи.

1. Использование фиксированной комбинации вместе с монопрепаратом, обладающим дополнительным механизмом действия. Например, комбинация дорзоламид/тимолол в сочетании с назначением синтетических простагландинов получила широкое распространение во всем мире.

2. Сочетанное применение 2 комбинаций, например синтетический простагландин/β-блокатор и бримонидин/бринзоламид.

При назначении максимальной медикаментозной терапии глаукомы необходимо учитывать, что, к сожалению, данных доказательной медицины по применению этой схемы лечения либо концепции «2 препарата – 3 или 4 лекарства» в настоящее время в офтальмологической литературе недостаточно, поэтому максимальное медикаментозное лечение глаукомы требует особого внимания офтальмолога. Это предполагает постоянный мониторинг динамики ВГД, зрительной функции, морфологических показателей сетчатки и зрительного нерва у больного глаукомой для того, чтобы не упустить время для выполнения европейского алгоритма лечения глаукомы и своевременного перехода к лазерным и хирургическим методам терапии этого заболевания. Время и эффективность максимально возможного гипотензивного лечения глаукомы по схеме «2 препарата – 3 или 4 лекарства» в настоящее время не установлены.

Уровни тиогуаниновых нуклеотидов связаны с заживлением слизистой оболочки у пациентов с болезнью Крона

Известно, что уровень тиогуаниновых нуклеотидов (6-TGN) связан с клинической ремиссией у пациентов с болезнью Крона (БК), которые получали поддерживающую терапию тиопуринами. Связь уровней 6-TGN с заживлением слизистой оболочки (СО) изучена мало. В данном исследовании оценивалась корреляция между уровнями 6-TGN и заживления слизистой (ЗС) у пациентов с БК.

Методы. В период с июня 2012-го по апрель 2016 года проводилось ретроспективное многоцентровое исследование 119 пациентов с БК, которые получали терапию тиопуринами в 3 медицинских центрах, специализирующихся на воспалительных заболеваниях кишечника. Были включены пациенты с установленной БК, которые прошли илеоколоноскопию во время лечения. Для оценки показателей, связанных с заживлением СО, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ.

Результаты. Средняя концентрация 6-TGN в группе с ЗС была выше по сравнению с группой без заживления СО (359,0±226,7 пкмоль / 8×10^8 эритроцитов против 277,1±170,5 пкмоль / 8×10^8; p=0,017). Предельная концентрация 6-TGN на 397,3 пкмоль / 8×10^8 эритроцитов составляла 86,7% для группы с заживлением СО, с чувствительностью 35,3% и площадью под кривой 0,631 (p=0,010). При многофакторном анализе уровни 6-TGN были ассоциированы с заживлением СО (отношение рисков (ОР) 3,287; доверительный интервал (ДИ) 95% ДИ 1,348-8,017; p=0,009), тогда как поздняя инициация азатиоприна (большая продолжительность от начала заболевания) находилась в обратной корелляции с ЗС (ОР 0,972; 95% ДИ 0,954-0,991; p=0,004).

Выводы. Более высокие уровни 6-TGN независимо связаны со снижением скорости прогрессирования эндоскопически активного заболевания и увеличением общей частоты ЗС у пациентов с БК. Для подтверждения этих результатов необходимы проспективные исследования с адекватным размером выборки.

Mao R. et al. 6-Thioguanine Nucleotide Levels Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2018 May 17.

Клиническое и прогностическое значение экспрессии муцина-1 у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода после радикальной резекции

Целью исследования было изучить клиническое и прогностическое значение экспрессии муцина-1 у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (ПКРП) после радикальной резекции.

Методы. В общей сложности 108 образцов слизистой оболочки с ПКРП оценивались с помощью обратной транскриптазо-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) для обнаружения муцина-1 на уровне мРНК и при помощи иммуногистохимического исследования (ИИ) для обнаружения муцина-1 на уровне белка.

Результаты. мРНК муцина-1 была обнаружена в 74 случаях с помощью ОТ-ПЦР и экспрессия белка муцина-1 была обнаружена с помощью ИИ в 70 случаях. Экспрессия мРНК муцина-1 и самого белка коррелировали с показателями патолого-анатомической классификации злокачественных новообразований – pT (<0,05), pN (P<0,01) и pTNM (<0,01). 5-летняя выживаемость пациентов составила 39,8%. При однофакторном анализе 5-летняя выживаемость у пациентов с ПКРП была значительно связана с pT (p<0,01), pN (p<0,01), стадией pTNM (p<0,01) и экспрессией мРНК муцина-1 и белка (p<0,05). В многофакторном анализе pN и экспрессия муцина-1 были независимыми факторами.

Выводы. Экспрессия муцина-1 может стать полезным маркером для выявления плохих прогностических факторов для 5-летней выживаемости у пациентов с ПКРП после радикальной резекции пищевода.

Zhi-Gang Sun et al. Clinical and prognostic significance of MUC1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma after radical resection. The saudi journal of gastroenterology 2018 Volume 24 Issue 3 Page 165-170.

Мультиплексный серологический анализ антигенов *Helicobacter pylori* для выявления текущей инфекции и атрофического гастрита – простой и экономичный метод

Helicobacter pylori имеет большое количество антигенов, каждый из которых несет определенную ответственность за успешную колонизацию и патогенез. В данном исследовании изучались ответы сывороточных антител хозяина на четыре иммунодоминантных антигена *Helicobacter pylori*, ассоциированных с наличием инфекции и вытекающими клиническими исходами.

Методы. Для этой цели в рекомбинантных формах были получены четыре отдельных белка *H. pylori* (UreB, CagA, Tip-α и HP0175). Реакции сывороточных антител 246 пациентов (75 GC и 171 NUD) на вышеуказанные антигены оценивались с помощью мультиплексного иммуноблоттинга. Соотношения между полученными с данными и наличием инфекции, а также клиническими проявлениями оценивались с использованием моделей логистической регрессии.

Результаты. Наличие сывороточных антител ко всем четырем рекомбинантным антигенам повышало эффективность скринингового обнаружения субъектов с положительными результатами иммуноферментного анализа (ИФА) дозозависимым образом в пределах от 2,6 (1,5-4,7) для HP0175 до 14,3 для UreB (4,3-50,7), демонстрируя максимальные и минимальные показатели отношения рисков (скорректированное p≤0,001). Таким образом, 98,2% пациентов с антителами ко всем четырем антигенам также были ИФА-положительными (p<0,0001). У обследуемых ИФА-положительных субъектов три антигена (CagA, Tip-α и HP0175) позволяли дифференцировать ранее перенесенную и текущую инфекцию *H. pylori* (p<0,05). Соответственно, у субъектов с антителами к одному или нескольким антигенам риск наличия текущей инфекции был в 5,4 (95% ДИ 1,8-16,4) раза выше, чем у антиген-негативных субъектов (скорректированное p=0,003). Что касается клинических исходов, те участники, у которых были выявлены сывороточные антитела к CagA, чаще имели рак желудка по сравнению с пациентами с функциональной диспепсией (скорректированное отношение шансов (ОШ) 5,4, 95% ДИ 2,4-12,2; скорректированное p<0,0001). Когда пациентов с функциональной диспепсией классифицировали в соответствии с их гистопатологическим статусом, множественный антигенный анализ показал, что субъекты с сывороточными антителами к одному и более из 3 антигенов (CagA, Tip-α и HP0175), свидетельствующих о текущей инфекции, имели в 9,7 раза (95% ДИ 2,1-44,9; p=0,004) более высокий риск развития атрофического гастрита по сравнению с антиген-негативными пациентами.

Выводы. Неинвазивный мультиплексный серологический анализ, представленный здесь, смог не только выявить субъектов с текущей инфекцией *H. pylori*, но также пациентов с диспепсией вследствие атрофии слизистой желудка. Этот простой и экономичный метод может дополнять обычные скрининговые ИФА с целью увеличения шансов обнаружения текущих инфекций, а также атрофического гастрита.

Shafaie E. et al. Multiplex serology of Helicobacter pylori antigens in detection of current infection and atrophic gastritis – A simple and cost-efficient method. Microb Pathog. 2018 Apr 14;119:137-144.

Выявленные при колоноскопии аденоматозные полипы ассоциируются с долгосрочной заболеваемостью колоректальным раком

Лицам с аденоматозными полипами рекомендуется пройти повторное колоноскопическое наблюдение с целью профилактики развития колоректального рака (КРР), но связь между аденомами при колоноскопии и КРР не ясна.

Цель исследования состояла в том, чтобы сравнить долгосрочную заболеваемостью КРР с частотой обнаружения аденомы при колоноскопии.

Методы. Многоцентровое проспективное когортное исследование с периодом наблюдения 1993-2013 гг. включало участников рандомизированного клинического исследования рака простаты, легкого, колоректального и яичников (PLCO). В исследовании приняли участие 154 900 мужчин и женщин в возрасте от 55 до 74 лет, зачисленных в PLCO, из которых 15935 прошли колоноскопию после первого положительного результата гибкой сигмоидоскопии. Период наблюдения продолжался до 31 декабря 2013 года.

Зарегистрированные участники были рандомизированы для прохождения гибкой сигмоидоскопии или обычного наблюдения. Пациенты с патологическими изменениями, выявленными при гибкой сигмоидоскопии, были направлены для дальнейшего наблюдения. Последующие результаты колоноскопии были классифицированы как развитая аденома (≥1 см, выраженная дисплазия, тубулярно-ворсинчатая или ворсинчатая гистология), неразвитая аденома (<1 см без признаков прогрессирования) или отсутствие аденомы. В качестве первичной конечной точки рассматривалась частота развития КРР в течение 15 лет после исходной колоноскопии, а в качестве вторичной – смертность по причине КРР.

Результаты. В общей сложности колоноскопия была проведена 15 935 участникам, которым была выполнена колоноскопия (мужчины – 59,7%, белые – 90,7%, средний возраст – 64 года (61-68). При исходной колоноскопии у 2882 участников (18,1%) была обнаружена развитая аденома, у 5068 участников (31,8%) была обнаружена неразвитая аденома, а у 7985 участников (50,1%) аденома не была обнаружена вообще; средняя продолжительность наблюдения составила 12,9 года. Показатели заболеваемости КРР на 10 тыс. человеко-лет наблюдения составили 20,0 (95% ДИ 15,3-24,7, n=70) для развитой аденомы, 9,1 (95% ДИ 6,7-11,5; n=55) для неразвитой аденомы и 7,5 (95% ДИ 5,8-9,7; n=71) при отсутствии аденомы. Участники с развитой аденомой были подвержены более высокой вероятности развития КРР по сравнению с участниками без аденомы (ОР 2,7; 95% ДИ 1,9-3,7; p<0,001). Значительной разницы в риске развития КРР между участниками с неразвитой аденомой и без таковой не наблюдалось (ОР 1,2; 95% ДИ 0,8-1,7; p=0,30). По сравнению с участниками без аденомы у пациентов с развитой аденомой наблюдался более значительный риск смерти по причине КРР (ОР 2,6; 95% ДИ 1,2-5,7; p=0,01). Риск смерти участников с неразвитой аденомой достоверно не отличался от такого в группе без аденомы (ОР 1,2; 95% ДИ 0,5-2,7; p=0,68).

Выводы. За 13 лет наблюдения участники с развитой аденомой, обнаруженной при колоноскопии, имели значительно более высокий риск развития колоректального рака по сравнению с теми, у кого аденома отсутствовала. Выявление неразвитой аденомы может не ассоциироваться с повышенным риском колоректального рака.

Click B. et al. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. JAMA. 2018 May 15;319(19):2021-2031.

Влияние физических упражнений и потребления углеводов с низким гликемическим индексом на метаболические показатели женщин, ведущих сидячий образ жизни

Цель исследования – проанализировать изменения концентрации глюкозы, инсулина и триглицеридов в крови после умеренных аэробных упражнений у женщин с разной массой тела, ведущих сидячий образ жизни, употребляющих в пищу углеводы с высоким или низким гликемическим индексом углеводов.

Методы. В исследовании принимали участие 26 молодых женщин, не проводивших физических упражнений в течение последнего года. Участниц распределили в две группы в зависимости от массы тела. Четыре участницы группы с нормальной массой тела (AW) и две из группы с ожирением (OB) были исключены из-за того, что не потребляли предложенное количество углеводов (1 г/кг веса) и не выполняли запланированные упражнения. После этого в каждой группе осталось по 10 участниц.

На следующий день после употребления углеводов с высоким или низким гликемическим индексом проводились аэробные упражнения в два подхода по 55 минут. Уровни глюкозы, инсулина и триглицеридов определялись до и после упражнений.

Результаты. В начале исследования в группе OB уровень глюкозы, инсулина и триглицеридов были выше, чем в AW. Уровень глюкозы снизился в группе OB с 5,8±0,35 до 5,3±0,23 ммоль/л (p=0,001) только при употреблении продуктов с низким гликемическим индексом; после завершения упражнений уровень триглицеридов увеличивался с 139,5±66,0 до 150,8±67,2 мг/дл (p=0,004) при употреблении углеводов с низким гликемическим индексом.

Выводы. Повышение уровня триглицеридов при физической нагрузке после потребления продуктов с низким гликемическим индексом указывает на увеличенное окисление липидов у пациентов с ожирением.

Ortiz-Rodriguez B. et al. Moderate exercise and intake of either high or low glycemic index carbohydrates in sedentary women. Aten Primaria. 2018 May 25.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Практическая гастроэнтерология сегодня: возможности новых методов и перспективы развития

Гастроэнтерология – одна из динамично развивающихся отраслей внутренней медицины, ведь ежегодно публикуют сотни новых исследований, разрабатывают новые методы диагностики и синтезируют новые молекулы. Чтобы оставаться на острие научного прогресса, о последних тенденциях в современной гастроэнтерологии мы попросили рассказать **директора ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова**.

Какой тренд можно обозначить как ведущий в современной гастроэнтерологии?

– Наиболее значимым трендом, который не теряет своей актуальности, я бы назвал профилактику и раннее выявление предраковых и раковых заболеваний органов пищеварительного тракта. Раннее выявление предраковых заболеваний и адекватная их терапия в рамках квалификации гастроэнтеролога позволяют отсрочить или вовсе исключить формирование опухолевого процесса. Своевременное проведение скрининга необходимо, поскольку терапия онкологических заболеваний тем эффективнее, чем раньше установлен диагноз и начато лечение. В Институте гастроэнтерологии ведется научно-исследовательская работа по разработке новых методов ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний желудка: полипов, язвенной болезни желудка, атрофического гастрита.

Атрофический гастрит – достаточно распространенное заболевание, которое приобретает предраковый потенциал, когда в слизистой оболочке с очагами атрофии появляются элементы кишечной метаплазии и дисплазии. В разных международных консенсусах по-разному оценивается онкогенный потенциал этих изменений в слизистой оболочке. Наиболее серьезным маркером начинающегося онкологического роста считают дисплазию. Раннее обнаружение участков атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии позволяет провести своевременное лечение.

Разработка методов ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний желудка – заказ Национальной академии медицинских наук Украины, что указывает на общегосударственное значение данной проблемы. Безусловно, болезнь лучше предупредить, чем лечить. Чтобы эффективнее обнаруживать предраковые заболевания желудка, в распоряжении института несколько лет назад появилась видеоэндоскопическая система Olympus Evis Exera III, которая имеет ряд весомых преимуществ. Во-первых, высокую разрешающую способность (видеоизображение выводится на экран в HD-качестве); во-вторых, узкоспектральный режим осмотра (narrow band imaging, NBI), благодаря которому можно оценить не только поверхность слизистой оболочки, но и обнаружить изменения рельефа, патологические процессы в подслизистом слое. Наконец, данная видеоэндоскопическая система дает возможность в десятки раз увеличить изображение и получить исчерпывающую информацию об изменениях слизистой оболочки. В ряде случаев качественное изображение с увеличением позволяет отказаться от проведения биопсии.

До недавнего времени одним из основных способов лечения предраковых заболеваний была превентивная резекция желудка. Сегодня этот метод утратил свою актуальность, поскольку появились новые эндоскопические, малоинвазивные методы коррекции предраковых состояний. К таким можно отнести мукозэктомию, диссекцию в подслизистом слое, аргоноплазменную коагуляцию. Малоинвазивные методы отличаются тем, что не нарушают анатомической целостности желудка, но позволяют прицельно удалить участок слизистой оболочки, имеющий высокий риск ракового перерождения. Несколько лет назад мы приобрели аргоноплазменный коагулятор Soring ARCO 3000, благодаря которому удалось повысить качество лечения предраковых заболеваний желудка, а именно: сократить время оперативного вмешательства и пребывания в стационаре, уменьшить кровопотерю, улучшить качество жизни пациентов после хирургического лечения.

Кому необходимо проводить скрининг на предраковые заболевания и рак желудка?

– К сожалению, формирование предраковых состояний и рака желудка не сопровождается какими-либо специфическими признаками, не появляются и новые патогномоничные симптомы. Нет такого опорного симптома, который смог бы мотивировать поход пациента к врачу; ни по клиническим проявлениям, ни по показателям крови определить начинающийся раковый процесс нельзя. Поэтому единственным возможным вариантом остается профилактическое эндоскопическое исследование. Таким образом, при появлении малейших жалоб у пациента в возрасте ≥50 лет со стороны желудка (тяжесть, дискомфорт, тошнота) нужно убедить его в необходимости проведения профилактической гастроскопии.

Были предложены в свое время биохимические маркеры рака желудка (т. н. гастропанель). Однако чувствительность этого метода была не очень высокой. Потратив немалую сумму на это исследование, пациент получал заключение: «Учитывая результат биохимических тестов, целесообразно выполнить гастроскопию». Не лучше ли сразу провести данное исследование?

Нужно отметить, что не только хронические заболевания желудка, но и кишечника, печени – это своего рода субстрат для развития онкопатологии. В связи с этим наблюдение за пациентами с указанными заболеваниями является профилактической мерой, направленной на раннее выявление новообразований. В нашем институте используется колоноскоп Olympus Evis Exera III CF-H185L, который также имеет режим узкоспектрального осмотра.

Следует обратить внимание, что цирроз печени сегодня тоже рассматривается как потенциальный фон для развития гепатоцеллюлярной карциномы. Морфологическим предиктором формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы является фиброз печени. Поэтому в диагностике предраковых заболеваний печени наибольшее диагностическое значение имеет определение степени фиброза и эластичности печеночной паренхимы. В нашем институте транзиентная эластография печени выполняется на аппарате FibroScan 502 touch. Это исследование позволяет визуализировать более плотные участки паренхимы печени, в наибольшей степени подозрительные в отношении развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы.

Неалкогольная жировая болезнь печени – одна из острейших медицинских проблем, которая выходит за пределы гастроэнтерологии. Что нового в диагностике и лечении этого заболевания?

– Действительно, эта проблема активно изучается во всем мире. Что касается нашей страны, то я хотел бы акцентировать внимание на том, что истинно неалкогольной жировой болезни в Украине не так уж много. В большинстве случаев врачу приходится иметь дело с жировой болезнью печени (ЖБП) смешанного генеза у пациента, который регулярно употребляет алкоголь и имеет метаболические нарушения. При этом алкогольная этиология ЖБП из этических или психологических соображений не афишируется, ее скромно заменяют на неалкогольную ЖБП. Вместе с тем подходы к терапии этих двух заболеваний имеют отличия. Основное условие успешного лечения алкогольной ЖБП – отказ от алкоголя. Поэтому подмена диагнозов у пациента с ЖБП, который продолжает употреблять алкоголь,– это тупик. Положительных результатов от лечения в таком случае ждать не приходится, поскольку у пациента будет сохраняться этиологический фактор ЖБП.

В последнее время было синтезировано несколько молекул нового поколения для лечения неалкогольного стеатогепатита. Ведутся клинические исследования эффективности обетихолевой кислоты, элафибранора, селонсертиба. Вероятно, данные средства помогут улучшить терапию этого заболевания. В Украине пока ни один из указанных препаратов не зарегистрирован.

Бесспорным успехом в изучении ЖБП является обнаружение взаимосвязи между патологией печени и кишечной микрофлорой. Не вызывает сомнений, что патологические изменения микробиома сопровождают заболевания печени. Пока что нет ответа на вопрос: первичным является заболевание печени или нарушение кишечного микробиома? Но коррекция кишечной микрофлоры однозначно должна быть включена в схемы лечения заболеваний печени.

В 2018 г. Институт гастроэнтерологии выиграл грант международного Фонда исследований микробиоты. Какие именно исследования этой проблемы ведутся сейчас?

– Получение гранта, несомненно, стало признанием заслуг нашего института – единственного в Украине научно-исследовательского центра гастроэнтерологического профиля. На сегодняшний день институт включен в реестр многих международных организаций, в планах – наладить сотрудничество с международными институтами здоровья. С одним из таких институтов в США мы уже имеем предварительные договоренности об академическом сотрудничестве.

Ведется значительная работа по изучению роли кишечной микробиоты в патогенезе ЖБП не только у взрослых, но и у детей. Распространенность метаболического синдрома и ЖБП в детском возрасте достаточно велика и продолжает расти. Мы хотим понять: какие механизмы формирования метаболического синдрома и ЖБП характерны в детской популяции, как они связаны с нарушением микробиома и какие меры можно предпринять, чтоб предупредить эти заболевания.

Взгляды на структуру и функции кишечной микрофлоры претерпели значительные изменения. Сегодня микрофлору рассматривают не как совокупность микроорганизмов, обитающих в определенном анатомическом пространстве (кишечнике). Согласно современным представлениям микрофлора – это составляющая кишечной стенки. Микроорганизмы постоянно находятся в слизистой оболочке кишечника и осуществляют те функции, которые свойственны для других структурных элементов. Вместе с понимаем роли микрофлоры поменялись и методы ее исследования. В качестве основных исследований микробиоты кишечника должны использоваться иммуногистохимический метод и полимеразная цепная реакция.

В ряде исследований была показана высокая эффективность метода фекальной трансплантации. Можно ли ожидать, что он будет внедрен в практику института?

Метод фекальной трансплантации остается экспериментальным, поскольку не утвержден Министерством здравоохранения, следовательно, нормативно-правовая база для него не разработана.

Какие ноу-хау будут внедрены в институте в 2019 году? Что нового ожидает пациентов?

– Мы продолжаем использовать инновационный метод стеатометрии и эластографии поджелудочной железы. Эластография – неинвазивная, но весьма информативная методика, которую мы проводим и у взрослых, и у детей. Она позволяет получить информацию об эластичности ткани поджелудочной железы, инфильтрации ее жиром.

Еще один новый для нас диагностический метод – манометрия – дает возможность оценить давление в полостях органов пищеварения и тонус сфинктеров. Примечательно, что данное исследование позволяет осуществлять суточный мониторинг данных (аналогичный холтеровскому мониторированию). Это дает возможность проследить связь между триггерными факторами (например, курением) и клиническими симптомами пациента и в конечном итоге индивидуализировать лечение.

В нашем институте используется неинвазивный метод определения нарушений кишечной микробиоты с помощью водородного дыхательного теста. В скором времени у нас появится возможность оценивать спектр короткоцепочечных жирных кислот в кале, что отражает активность аэробной и анаэробной кишечной микрофлоры.

Мы идем в ногу со временем, внедряем самые новые разработки практической гастроэнтерологии, сами разрабатываем новые методы диагностики и лечения. Это тот путь, который позволяет сохранять здоровье и высокое качество жизни пациентов с гастроэнтерологической патологией.

Подготовила ***Мария Марчук***

олія м’яти перцевої

Капсумен

капсули кишковорозчинні

КОМПЛЕКСНА ДІЯ при синдромі подразненого кишечнику для усунення:

- болю
- спазму
- надмірного газоутворення
- та нормалізації дефекації

www.omnifarma.com.ua

OMNIFARMA

НАТУРАЛЬНІ ЗАСОБИ З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ

Добавка дієтична. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ», Україна, 02088, м. Київ, вул. Олександра Мишуги, 10, тел.: +38 (044) 377-51-15

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, **Т.Е. Голодникова**, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Н.М. Мирзабаева**, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Преимущества и недостатки различных спазмолитиков в лечении синдрома раздраженной кишки

С.М. Ткач

Синдром раздраженной кишки (СРК) – гастроэнтерологическое заболевание, распространенность которого во взрослой популяции в разных странах варьирует в пределах 10-15%. Это наиболее частое проявление функциональной гастроинтестинальной патологии. СРК не представляет угрозы для жизни пациента, однако, будучи хроническим состоянием, значительно ухудшает ее качество.

Точные причины СРК до конца не известны, в связи с чем этиотропное лечение отсутствует. На сегодня установлено, что в патогенезе СРК играют роль генетические факторы, расстройства моторики, нарушение висцеральной чувствительности, дисрегуляция ЦНС, психологические расстройства и психосоциальные факторы, нарушение барьерной функции кишечника и изменения кишечной микробиоты, постинфекционное воспаление и иммунная дисфункция, пищевая аллергия и пищевая непереносимость.

В подавляющем большинстве случаев у лиц до 50 лет при отсутствии тревожных симптомов первичный диагноз СРК с вероятностью 93-97% устанавливается на основании характерных проявлений. Согласно Римским критериям IV, СРК рассматривается как функциональное кишечное расстройство, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциируется с дефекацией или изменениями стула.

Кроме таких нарушений стула, как диарея, запор или их сочетание, при СРК часто присутствуют вздутие и чувство растяжения живота, которые, тем не менее, не являются специфичными. Подразделение СРК на подтипы основывается на консистенции стула (согласно Бристольской шкале). При этом выделяют СРК с диареей (около 39% случаев), СРК с запорами (31% случаев), СРК смешанного (6% случаев) и неопределенного типа (24% случаев).

Лечение СРК, как и любого другого функционального заболевания, представляет собой сложную задачу. Стойкий клинический эффект даже при удачно подобранной терапии отмечается не более чем у 25% больных. Учитывая достаточно хорошую изученность основных патогенетических факторов и клинических особенностей СРК, его лечение в настоящее время проводится с учетом преобладающего клинического синдрома/симптома и ведущего патофизиологического механизма, то есть носит симптоматический характер.

При СРК с диареей медикаментозное лечение в основном сводится к применению противодиарейных препаратов, при СРК с запорами преимущественно используют пищевые волокна, набухающие и осмотические слабительные, 5-HT_4-агонисты и пробиотики. У пациентов с преобладанием болевого синдрома применяют спазмолитики и антидепрессанты. Для многих используемых в лечении СРК препаратов нет убедительных доказательств их превосходства над плацебо.

Наиболее часто для симптоматического лечения СРК применяются спазмолитики. Длительное время считалось, что нарушение двигательной активности кишки и кишечной перистальтики является центральным в развитии СРК и главной его причиной. В последние годы эта точка зрения пересматривается: предполагается, что указанные нарушения скорее носят вторичный характер. Тем не менее дисморные нарушения со стороны как толстой, так и тонкой кишки при СРК обнаруживаются очень часто. Таким образом, они участвуют в формировании основных клинических проявлений СРК, что обосновывает широкое применение спазмолитков в лечении данной патологи.

Хотя этот класс является фармакологически разнообразным, считается, что механизм действия, благодаря которому спазмолитические средства, как полагают, облегчают симптомы СРК (в частности, боли в животе и спазмы), реализуется через уменьшение сокращений гладкой мускулатуры. Кроме того, спазмолитики также могут воздействовать на повышенную висцеральную чувствительность.

Спазмолитики можно разделить на 3 группы: антихолинергические препараты, прямые релаксанты гладкомышечной ткани (миотропные спазмолитики) и мятное масло. Представители этих групп обладают как преимуществами, так и определенными недостатками, ограничивающими их клиническое применение.

Среди всех спазмолитиков особняком стоит масло мяты перечной, спазмолитический эффект которого реализуется вследствие блокады калий-ассоциированной деполяризации и кальциевых каналов. Кроме того, масло мяты перечной оказывает антиноцицептивный (прямое антагонистическое действие на к-опиоидные рецепторы кишки), антиэметический (опосредованное действие через гистаминовые, ацетилхолиновые и серотониновые рецепторы), антибактериальный и противовоспалительный эффекты. Масло мяты перечной также улучшает ритмичность перистальтики гладкомышечных волокон кишечника и замедляет кишечный транзит, в связи с чем более эффективно при СРК с диареей.

В настоящее время на рынке Украины появился КАПСУМЕН – натуральное средство в форме капсул для приема внутрь, которое использует хорошо изученное воздействие мяты перечной на работу кишечника. КАПСУМЕН рекомендуется в качестве добавки к рациону питания как дополнительный источник L-ментола, который содержится в масле мяты перечной, с целью устранения дискомфорта в кишечнике (вздутия, спазма и т. п.) и нормализации функции кишечника (секреторной, моторной и опорожнения) в условиях эмоциональной перегрузки, при несбалансированном режиме питания, изменениях режима питания или применении отдельных категорий лекарственных средств.

Нами проведено открытое сравнительное исследование эффективности КАПСУМЕНА у больных СРК (n=56) в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст – 38±16 лет) без запора. У всех участников органическая кишечная патология исключена при проведении колоноскопии; диагноз СРК установлен в соответствии с Римскими критериями IV; отсутствовали клинические признаки лактазной недостаточности. Целиакия исключалась на основании негативных результатов на антиглиадиновые и антитрансглутаминазные антитела.

Все больные СРК были рандомизированы на 2 группы – основную (n=26) и контрольную (n=30). В контрольной группе больные СРК получали базисную терапию (индивидуальная диета с ограничением ферментируемых олиго- и моносахаридов, лоперамид по требованию, спазмолитик (мебеверин) в течение 1 мес). Пациенты основной группы на фоне базисной терапии вместо мебеверина получали КАПСУМЕН (1 капсула 3 р/день после еды в течение 1 мес).

Эффективность лечения оценивали через 1 мес по количеству респондеров – пациентов, которые сообщили о ≥30% уменьшении среднего количества случаев наиболее сильной боли в животе и о ≥50% уменьшении количества дней в неделю, в которые как минимум один стул имел консистенцию типа 6 или 7 в соответствии с Бристольской шкалой формы стула в сравнении с исходным уровнем. Важные положительные результаты включали также адекватное общее улучшение, улучшение консистенции стула, нормализацию императивных позывов или вздутия живота. Отрицательными результатами считались сохранение диареи, требующее прекращения или изменения лечения, и побочные эффекты, приводящие к отмене лечения.

В основной группе число респондеров (16 из 26 пациентов, 61,5%) достоверно не отличалось от такового в контрольной (18 из 30, 60%; p>0,05). Улучшение консистенции стула и уменьшение или нормализация императивных позывов к дефекации в основной группе отмечались у 17 (65,4%) больных, что также достоверно не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе (63,3%). В то же время количество больных СРК в основной группе, отметивших существенное уменьшение вздутия живота (n=9, 73,1%), достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группек (n=17, 56,6%; p<0,01). Каких-либо существенных неблагоприятных побочных эффектов при приеме КАПСУМЕНА выявлено не было. Таким образом, наше исследование свидетельствует об эффективности и безопасности базисной терапии с включением КАПСУМЕНА у больных СРК (рис.).

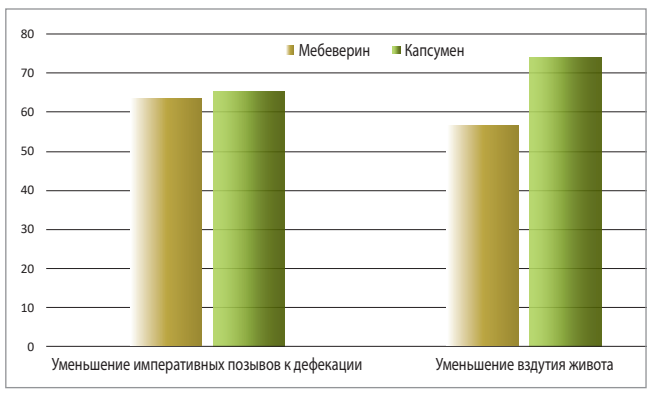


Рис. Результаты лечения

В литературе многократно обсуждались особенности, преимущества и недостатки применения различных спазмолитиков при СРК. Какой группе препаратов отдать предпочтение, решает клиницист с учетом конкретной клинической ситуации. Однако несомненно то, что при сравнимой клинической эффективности препараты с селективным действием на гладкие мышцы пищеварительной системы (мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид) предпочтительнее, поскольку лишены побочных эффектов холинолитиков (ощущение сухости во рту, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, рефлекторная гипотония кишечника) и системного вазодилатирующего действия, свойственного дротаверину и папаверину. Кроме того, при СРК пероральный прием неселективных препаратов в терапевтических дозах чаще всего малоэффективен, что диктует необходимость увеличения дозы или парентерального введения. В свою очередь, это может вызывать головокружение, понижение возбудимости миокарда, нарушение желудочковой проводимости вплоть до развития атриовентрикулярной блокады. В связи с этим антихолинергические препараты и неселективные спазмолитики в лечении СРК применяются все реже, тогда как селективные спазмолитики по-прежнему широко используются. Справедливости ради следует сказать, что и селективные спазмолитики эффективны далеко не у всех пациентов с СРК. Отдельно отметим, что в отличие от других стран в США спазмолитики не популярны, из них там применяются только гиосцин, дицикломин и масло мяты перечной. В техническом обзоре Американской гастроэнтерологической ассоциации проанализированы 12 различных спазмолитических средств, исследованных в 22 рандомизированных клинических испытаниях (РКИ; 1983 пациента с СРК; спазмолитики принимали 1008, плацебо – 1975). Показаны значительные различия между испытаниями, в целом качество исследований было низким. Тем не менее спазмолитики продемонстрировали улучшение в сравнении с плацебо относительно общего облегчения и боли в животе, хотя последнее не удовлетворяло современным критериям клинической значимости.

Проведенный Кокрановский обзор выявил благоприятное влияние спазмолитических средств в сравнении с плацебо на облегчение боли в животе и улучшение общего состояния. Общая эффективность спазмолитиков составила 61%, плацебо – 44%, относительный риск сохранения симптомов равнялся 0,68 (ДИ 057-0,81).

К сожалению, согласно последним данным, мебеверин, тримебутин, пирензепин, альверин, прифиний не показали статистически значимых эффектов в отношении симптоматики СРК, кроме того, количество участников в соответствующих исследованиях было небольшим. Достоверную эффективность, по данным последних РКИ, продемонстрировали только гиосцин, циметоприм, пинаверия бромид, дицикломина гидрохлорид (уровень доказательств 2С), отилония бромид (1В) и масло мяты перечной. Неясно, являются ли спазмолитические средства более эффективными при отдельных подтипах СРК, однако их регулярное применение при запоре может быть ограничено вследствие антихолинергических эффектов.

Поскольку кардинальным симптомом СРК является абдоминальная боль, связанная с кишечной дисморикой, на сегодня спазмолитики остаются одними из наиболее востребованных и применяемых препаратов для лечения СРК. Среди наиболее безопасных и эффективных спазмолитиков как для краткосрочного, так и для длительного лечения СРК следует рассматривать масло мяты перечной, позволяющее эффективно уменьшать или полностью устранять основные симптомы СРК. Несомненными преимуществами масла мяты перечной являются эффективность, сравнимые с плацебо безопасность и переносимость, отсутствие системных побочных эффектов. Благодаря этому диетическая добавка КАПСУМЕН практически не имеет противопоказаний и в отличие от других спазмолитиков может применяться в период беременности и лактации, а также у пациентов с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями, болезнями печени и почек.

Список литературы находится в редакции.

Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии

14-15 июня в г. Днепре прошла VI научная сессия ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». В работе конференции приняли участие эксперты в области гастроэнтерологии, семейной медицины и аллергологии, профпатологии и хирургии. Доклады, прозвучавшие в рамках научной сессии, обозначили наиболее острые проблемы современной гастроэнтерологии и смежных специальностей, а также возможные пути их решения.

В этом году праздник гастроэнтерологической науки совпал с другими радостными событиями. В 2018 г. отмечает свое 25-летие Национальная академия медицинских наук Украины. В ознаменование этой даты проходят все мероприятия, проводимые Институтом гастроэнтерологии в текущем году. От имени **президента НАМН Украины, академика НАМНУ, доктора медицинских наук, профессора Виталия Ивановича Цымбалюка** с приветственным словом к участникам конференции обратилась **ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева**. После ее выступления был показан документальный фильм, посвященный истории НАМН. Кроме того, по дате проведения научная сессия практически совпала с Днем медицинского работника. Приподнятое настроение аудитории неустанно поддерживали докладчики, щедро рассыпая поздравления с профессиональным праздником как с трибуны, так и в кулуарах. И наконец, в первый день конференции, 14 июня, свой день рождения в кругу коллег и учеников отметил **научный руководитель сессии, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов**. Наилучшие пожелания имениннику прозвучали с трибуны от имени НАМН Украины и Днепропетровского областного департамента здравоохранения. Редакция «Медичної газети «Здоров'я України» присоединяется к поздравлениям и желает Юрию Мироновичу здоровья, долгих лет жизни, энтузиазма и покорения новых научных вершин!

Открывая научную сессию, **профессор Ю.М. Степанов** отметил, что гастроинтестинальная патология в последние 5 лет прочно удерживает 5-е место в структуре хронической заболеваемости населения Украины. В связи с этим в Институте гастроэнтерологии непрерывно совершенствуются уже существующие и разрабатываются новые методы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний.

– В 2015 г. в Институте была открыта операционная для миниинвазивных эндоскопических вмешательств с использованием высокочастотного хирургического аппарата с аргоноплазменной коагуляцией Soring ARCO 3000, что позволило значительно сократить продолжительность оперативных вмешательств и послеоперационного заживления, а также снизить интраоперационные кровопотери и уменьшить затраты. В 2016 г. был создан отдел миниинвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики. Внедрено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта при помощи видеоэндоскопической системы Olympus evis exera III с высокой разрешающей способностью, оптическим увеличением (в 118 раз) и узкоспектральным режимом. Данный метод позволяет с помощью оценки микроструктуры слизистой и строения микрососудистого рисунка улучшить диагностику пищевода Барретта, раннего рака пищевода, предраковых состояний и поражений желудка, раннего рака желудка (РЖ). Благодаря новой аппаратуре в рамках научно-исследовательской работы по изучению предраковых состояний разработаны эндоскопические критерии раннего выявления неоплазий слизистой оболочки желудка. Эти критерии базируются на узкоспектральном анализе рельефа слизистой оболочки желудка. Так, выявление ксантоматоза желудка увеличивает в 5 раз риск диагностики диффузной кишечной метаплазии или дисплазии у больных атрофическим гастритом.

Планируется внедрить систему эндоскопического ультразвукового (EUS) исследования органов желудочно-кишечного тракта. Это даст возможность четко определять степень инвазии раннего рака и персонифицировать хирургическое лечение (миниинвазивное эндоскопическое или лапаротомическое), повысить эффективность диагностики подслизистых образований, а также улучшить раннюю диагностику патологии поджелудочной железы путем использования EUS-эластометрии (ее информативность в 1,5 раза превосходит таковую трансабдоминальной). Технология EUS позволяет выполнять прицельные пункционные биопсии лимфоузлов и новообразований грудной и брюшной полости, а также проводить миниинвазивные оперативные вмешательства под EUS-контролем при заболеваниях панкреатобилиарной зоны (механические желтухи, кисты и опухоли поджелудочной железы).

В настоящее время в Институте налажена научно-исследовательская работа по изучению особенностей формирования и прогрессирования стеатоза и фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Впервые в Украине проведено сравнение степени фиброза по данным акустической (Shear Wear) и механической (FibroScan) эластометрии с морфологическим исследованием трепан-биопсии печени (компьютерный индекс фиброза).

Другим перспективным направлением работы Института является внедрение современного неинвазивного метода диагностики нарушений кишечной микробиоты тонкого кишечника с помощью водородного дыхательного теста, который позволяет выявлять синдром избыточного бактериального роста. Показано, что данный синдром является отягощающим фактором течения воспалительных заболеваний кишечника и диагностируется у 56% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и у 52% – с болезнью Крона. Планируется внедрить современную методику оценки уровня кальпротектина для неинвазивного скрининга воспалительных процессов и кровотечений в кишечнике, анализ спектра короткоцепочечных жирных кислот в кале с помощью аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе газового хроматографа «Хроматек-Кристалл 5000».

В 2018 г. проект Института гастроэнтерологии, посвященный изучению связи нарушений кишечной микрофлоры и функциональных заболеваний билиарного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением, стал победителем конкурса международного Фонда исследования микробиоты и получил грант в размере 10 тыс. евро для дальнейших иследований в данной области.

Заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров представил новый взгляд на значение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении заболеваний билиарной системы у детей.

– Среди хронических патологий органов пищеварения у детей наиболее распространенными являются болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. В структуре билиарной патологии наибольший удельный вес (65-85%) имеют функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (Майданник В.Г., 2016; Шадрин О.Г. и соавт., 2016).

Микро-РНК – это малые некодирующие молекулы РНК длиной 21-23 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов человека на посттранскрипционном уровне. Сегодня известно около 2588 микро-РНК человека. Мишенями для микро-РНК являются примерно 60% белок-кодирующих генов. Связывание с микро-РНК подавляет трансляцию мишеней матричной РНК или способствует ее деградации, обеспечивая быстрый механизм регуляции экспрессии генов (Bartel D.P., 2004; Londin E., Loher P., 2015). Микро-РНК косвенно принимают участие в синтезе белков, дифференцировке клеток, тканей и играют важную патогенетическую роль в развитии заболеваний билиарной системы.

В экспериментальных работах R.E. Castro и соавт. (2010-2013) было обнаружено, что УДХК влияет на генерацию микро-РНК-21 и микро-РНК-34а. УДХК является активатором генерации микро-РНК-21, что способствует подавлению воспаления и регенерации гепатоцитов. Снижение генерации микро-РНК-34а под действием УДХК способствует предупреждению развития стеатоза и апоптоза гепатоцитов.

На базе нашей кафедры проведена работа по изучению влияния УДХК на функциональное состояние желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей. Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 5 до 12 лет с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. В исследование включали детей с типичными проявлениями билиарного болевого синдрома и повышением активности трансаминаз и/или расширением желчного протока (>0,6 см), при этом исключались пациенты с камнями или структурными нарушениями желчных протоков.

При обследовании, помимо общеклинических и биохимических анализов крови, проводились динамическая ультрасонография, а также определение микро-РНК-378f, микро-РНК-4311, микро-РНК-4714-3p в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Сократительная функция желчного пузыря у детей, не получавших терапию УДХК, составила до лечения 23,1±2,67%, после лечения – 30,9±2,92%. В детской популяции при терапии УДХК сократительная способность желчного пузыря до лечения равнялась 21,4±1,98%, после – 44,2±1,91% ($p \leq 0,05$). На фоне терапии УДХК наблюдалось достоверное снижение уровней аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). В нашем исследовании у детей с функциональной патологией желчных путей снижение экспрессии микро-РНК-4311 и микро-РНК-4714-3p было ассоциировано со снижением сократительной функции желчного пузыря.

Таким образом, благодаря модуляции продукции микро-РНК использование УДХК может уменьшить проявления патологических процессов билиарной системы. Результаты нашего наблюдения свидетельствуют об эффективности применения УДХК в лечении функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник (ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава) в своем выступлении рассмотрел проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

– НАЖБП/НАСГ – распространенное хроническое заболевание печени, для которого характерны ожирение, висцеральная тучность, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, триглицеридемия. Согласно

данным эпидемиологических исследований, распространенность НАЖБП в странах Европы и Ближнего Востока составляет 20-30%, Дальнего Востока – 15%, в США – 34%. У здоровых доноров печени неалкогольная жировая дистрофия печени выявляется в 12-18% случаев в Европе, в 27-38% – в США. НАЖБП занимает 2-е место среди причин заболеваний печени среди взрослых, ожидающих трансплантации, в США (Wong, 2015).

Характер питания является одним из факторов риска развития и прогрессирования НАЖБП. Установлена связь между употреблением подслащенных напитков и НАЖБП, поэтому избыток фруктозы в рационе сегодня рассматривают как одну из причин развития НАЖБП. Ожирение – основной фенотип и фактор риска НАЖБП. При данной патологии, обусловленной инсулинорезистентностью, увеличивается риск развития тяжелой формы заболевания. У большинства пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела наблюдаются изменение распределения жира в организме и инсулинорезистентность, хотя метаболические нарушения выражены слабее, чем у тучных больных. Тем не менее как тучным пациентам, так и лицам с нормальной массой тела и НАЖБП требуется наблюдение, поскольку заболевание может прогрессировать.

Нездоровый образ жизни является главной причиной развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является одним из необходимых компонентов скрининга. Типичный образ жизни при НАЖБП включает низкую активность, бутерброды и фастфуд, употребление очищенных зерен и сахара, насыщенных жирных кислот и трансжиров, красного мяса и углеводов, которые составляют более 50% в рационе. Таким пациентам следует рекомендовать т. н. средиземноморский образ жизни, который предусматривает регулярную физическую активность, питание преимущественно домашней пищей с включением в рацион овощей, цельных злаков, пищевых волокон, а также моно- и полиненасыщенных жирных кислот, орехов, оливкового масла, белого мяса и рыбы. Углеводы при этом не должны превышать 40% в рационе.

Пациентам с НАЖБП без НАСГ или фиброза рекомендована только модификация образа жизни. У больных с избыточной массой тела / ожирением снижение веса на 7-10%, как правило, приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и гистологических показателей. Нормализация массы тела является ключевым аспектом в лечении НАЖБП. Диетические рекомендации должны включать ограничение энергетической ценности рациона, исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность.

Фармакотерапию проводят только при НАСГ, особенно у пациентов с выраженным фиброзом (F2 и выше по шкале Metavir). Для пациентов с менее тяжелым течением, но с высоким риском прогрессирования НАЖБП (сопутствующий сахарный диабет, метаболический синдром, персистирующее повышение АЛТ и др.) должна быть рассмотрена возможность фармакологической профилактики.

На сегодня для фармакотерапии НАЖБП могут использоваться пиоглитазон, витамин Е, УДХК, инкретин-модуляторы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, пробиотики и эубиотики. Статины могут применяться для снижения высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и кардиоваскулярного риска без каких-либо преимуществ или вредных последствий для печени. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень липидов в плазме крови и печени, но нет данных, поддерживающих их применение с целью лечения НАСГ. Продолжаются исследования некоторых гепатопротекторов (адеметионин) в терапии НАЖБП.

Проблеме холестаза беременных посвятила свой доклад **доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Сергиенко (Харьковская медицинская академия последипломного образования)**.

– Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее частая причина нарушения функций печени при гестации. Особенно серьезной является ситуация, при которой пациентки уже имели ранее какое-либо заболевание печени.

Распространенность ВХБ варьирует в разных странах, что может быть обусловлено генетическими особенностями этнических групп. Данные эпидемиологических исследований беременных в США свидетельствуют, что ВХБ наблюдается у 1-2 беременных из 1000 (Knox T.A. et al., 1996). В скандинавских странах и странах Балтии распространенность ВХБ среди беременных достигает 2% (Kondrackiene J. et al., 2008). Склонность к развитию холестаза во время беременности в основном передается по материнской линии, установлены эпизоды ВХБ у 6 женщин из одной семьи (de Vree J.M. et al., 1998). Выявлены также генетические факторы развития ВХБ (повреждение генов ABCB4, ABCB11 и ABCC2).

Существует несколько клинических вариантов ВХБ. Парциальный билирубиновый холестаз, при котором нарушается в основном секреция билирубина (тогда как другие биохимические параметры холестаза мало выражены), проявляется преимущественно кожным зудом. Парциальный холеацидный ВХБ характеризуется нарушением механизма, отвечающего за акцепцию или секрецию желчных кислот, при нормальном транспорте остальных компонентов. Течение и прогноз при этом варианте хуже, в случае концентрации желчных кислот в сыворотке >40 мкмоль/л возникает угроза для плода.

ВХБ проявляется, как правило, после 30-й недели беременности, но может возникнуть уже после 20-й. О ВХБ могут свидетельствовать наличие кожного зуда при хорошем общем самочувствии, повышение уровня билирубина; возможно увеличение содержания холестерина, гамма-глутамилтранспептидазы, желчных кислот сыворотки крови (холевой, хенодезоксихолевой). Определение ЩФ у беременных неинформативно, так как этот фермент синтезируется плацентой, костной тканью. При проведении ультразвукового исследования печени и желчевыводящих путей никаких специфических изменений, как правило, не обнаруживают.

В большинстве случаев ВХБ не сопровождается ухудшением общего состояния женщины. Клинические проявления исчезают после родоразрешения (сразу либо в течение 2-4 нед). При ВХБ, манифестировавшем ранее 30-й недели беременности, а также при выраженном холестазе имеет место субклиническая стеаторея, которая приводит к нарушению всасывания витамина К. Дефицит последнего повышает риск кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Вследствие токсического действия компонентов желчи ВХБ может неблагоприятно влиять на плод и приводить к акушерским осложнениям в виде прерывания беременности (в основном на позднем сроке с развитием преждевременных родов), развитию дистресс-синдрома плода, гибели плода на поздних сроках.

Целью лечения ВХБ являтся не только купирование симптомов холестаза, но и устранение угрозы прерывания беременности, улучшение маточно-плацентарного кровотока. Поскольку ВХБ обусловлен беременностью, то добиться полного исчезновения его симптомов до родов не всегда представляется возможным. Поэтому задача сводится к уменьшению проявлений симптомов ВХБ, пролонгированию беременности до нормального срока родов.

УДХК является одной из молекул, которая может назначаться для лечения ВХБ у беременных. Основные ее достоинства в данном случае – низкий риск развития побочных явлений и отсутствие каких-либо нежелательных эффектов для плода. Благодаря гидрофильности молекулы УДХК способствует защите от повреждения желчных протоков гидрофобными желчными кислотами, стимулирует экскрецию всех гепатотоксических компонентов, тем самым устраняя предпосылки для проявления ВХБ. УДХК также снижает транспорт желчных кислот через трофобласт, что уменьшает вероятность токсического повреждения плода.

Старший научный сотрудник ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Елена Витальевна Симонова акцентировала внимание присутствующих на ранней диагностике РЖ. Докладчик подчеркнула, что РЖ является одной из ведущих и нерешенных глобальных проблем человечества.

– Самая высокая заболеваемость РЖ отмечается в Восточной Азии (Япония, Корея, Китай), Южной, Центральной

Америке и Восточной Европе (включая страны СНГ). Распространенность РЖ в Украине (по данным на 2006 г.) составила 27,4 случая на 100 тыс. населения, что значительно превышает общий мировой показатель (15,6 случая на 100 тыс.). При этом 62,6% пациентов из числа впервые заболевших РЖ в нашей стране не прожили 1 года.

Подавляющее число случаев РЖ (>70%) выявляют в запущенной стадии.

Ранний РЖ представляет собой опухоль, растущую в пределах слизистой и подслизистой оболочек без инвазии в мышечный слой, независимо от наличия или отсутствия метастазов в лимфоузлы и площади опухолевого поражения. Запущенный рак инвазирует собственно мышечный слой стенки желудка. Единственной формой злокачественной опухоли желудка, дающей возможность добиться излечения, является ранний РЖ.

Преканцерозы желудка разделяют на предраковые состояния и предраковые изменения. К предраковым состояниям относят хронический атрофический гастрит и кишечную метаплазию, к предраковым изменениям – желудочную дисплазию. Атрофический гастрит характеризуется уменьшением количества специализированных желез слизистой оболочки одного или нескольких отделов желудка и наличием клеток, характерных для хронического воспаления. Большую опасность в плане развития рака представляет атрофический гастрит с пониженной кислотообразующей функцией желудка (частота возникновения рака до 13%). Наибольшему риску развития РЖ подвержены заболевшие атрофическим гастритом в молодом возрасте. Доказано, что 2/3 случаев атрофического гастрита имеют хеликобактерный генез.

Кишечная метаплазия характеризуется замещением желудочного эпителия на кишечный. При ее обнаружении необходимо определить распространенность, поскольку развитие РЖ прямо пропорционально распространенности метаплазии. Следует также уточнить тип (тонкокишечная или толстокишечная) и определить признаки прогрессирования (наличие дисплазии), поскольку на фоне неполной (толстокишечной) метаплазии гораздо чаще развивается неоплазия желудка.

Дисплазия слизистой желудка представляет собой предпоследний этап желудочного канцерогенеза; определяется однозначно как гистологически опухолевый эпителий без признаков инвазии и является предраковым опухолевым поражением. Дисплазия в слизистой оболочке желудка может возникать как в присущем для нее (желудочном) эпителии, так и в эпителии очагов кишечной метаплазии. По мнению ряда специалистов, выявление тяжелой дисплазии может свидетельствовать не о том, что у больного скоро возникнет рак, а о том, что он уже есть, но не обнаруживается при эндоскопии вследствие низких формообразующих свойств опухоли. При обнаружении в биоптатах тяжелой дисплазии следует немедленно провести повторное эндоскопическое исследование с биопсией.

Ранее указывалось, что длительно текущие язвы желудка являются предраковыми заболеваниями.

В настоящее время большинство исследователей признают, что малигнизированная язва – это первичный, своевременно не установленный рак. Дифференциальная диагностика между язвой и РЖ достаточно сложна. Затрудняет процесс то, что изъязвленная раковая опухоль желудка может, как и обычная доброкачественная язва, подвергаться заживлению. Поэтому больные с зажившими язвами желудка требуют постоянного эндоскопического контроля с взятием биоптатов из рубца с промежутками в 3-6 мес.

В Японии при заболеваемости РЖ почти в 2 раза выше, чем в Украине, смертность гораздо ниже благодаря государственной программе скрининга всех лиц в возрасте старше 40 лет. В Европе и США массовый скрининг не проводится (низкая заболеваемость РЖ, высокая стоимость, сложность организации), используются индивидуальные программы и программы скрининга групп риска. Основным методом диагностики РЖ остается эндоскопия. Общепринятая эндоскопия не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предопухолевые состояния желудка. С помощью узкоспектральной эндоскопии и хромоскопии (применение растворов для окрашивания слизистой оболочки) удается определить микроструктуру поверхности слизистой оболочки и уточнить строение микрососудов. Это дает возможность с высокой вероятностью диагностировать предраковые состояния желудка (атрофический гастрит, кишечную метаплазию), предраковые изменения (дисплазию), атипию уже на раннем этапе их развития.

Подготовила ***Мария Марчук***

сінево
synevo

АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ

ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»

HBcorAg,
АНТИТІЛА СУМАРНІ
(ГЕПАТИТ В)

ВИКЛЮЧІТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ В
У СВОГО ПАЦІЄНТА —
ПРИЗНАЧТЕ HBcorAg, АНТИТІЛА СУМАРНІ!

Дослідження доступне більше ніж у 230 центрах України

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів www.synevo.ua Call-центр для лікарів (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

Интерпретация печеночных проб и их нарушений

Врачу-клиницисту нередко приходится проводить обследование печени для оценки ее функционального состояния. Наиболее часто используемыми для этого показателями являются аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и билирубин. Измерение этих показателей традиционно называют «печеночными пробами». Некоторые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (2016) по поводу назначения и трактовки печеночных проб представлены в таблице.

Поражение гепатоцитов обычно характеризуется непропорциональным повышением АСТ и АЛТ на фоне нормальной или слегка измененной концентрации ЩФ; холестаз, наоборот, резким возрастанием ЩФ по сравнению с АЛТ и АСТ. Что касается билирубина, большая его часть циркулирует в крови в неконъюгированном виде, и повышенный конъюгированный билирубин может свидетельствовать как о поражении гепатоцитов, так и о холестазе. Диагностический поиск при выявленном лабораторно поражении гепатоцитов должен включать анализы на вирусные гепатиты А, В и С, выявление НАЖБП и АБП, скрининг на наследственный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит (АИГ), болезнь Вильсона, дефицит α-1-антитрипсина. Следует также учесть медикаментозный анамнез. При повышении ЩФ необходимо провести диагностику ПБХ и первичного склерозирующего холангита.

Важно, что нормальные лабораторные значения обычно определяются как средний показатель в здоровой популяции ±2 стандартных отклонения. Такое определение нормы охватывает 95% людей, т. е. у 2,5% населения планеты эти показатели по определению будут превышать норму. Уровни нормы ЩФ и билирубина меньше отличаются в разных лабораториях, в то время как для АЛТ наблюдается значительная вариабельность. Например, в одном исследовании 67 проанализированных лабораторий применяли верхнюю границу нормы (ВГН) АЛТ от 31 до 72 ед/л. Это зависит от оборудования лаборатории, разных методов определения количественного показателя нормы, характеристик популяции, используемой в качестве здоровой.

АЛТ выступает более специфическим маркером печеночных повреждений, чем АСТ, однако нормальный уровень АЛТ не исключает значимого заболевания печени. Повышение АСТ без сопутствующего возрастания АЛТ может свидетельствовать о поражении сердца или мышц. Пограничным повышением АСТ и/или АЛТ считается <2×ВГН, незначительным – 2-5×ВГН, умеренным –5-15 ВГН, тяжелым – >15×ВГН и массивным – >10000 МЕ/л. Диагностический алгоритм при различных уровнях повышения представлен на рисунках 1-5.

ЩФ – представитель семейства цинковых металлопротеиназ, которые катализируют гидролиз фосфатных эфиров при щелочном pH. Интересно, что у людей с 1 или 2 группой крови, сывороточная ЩФ может повышаться после употребления жирной пищи, хотя данная особенность метаболизма редко применяется на практике. Основными причинами возрастания уровня ЩФ выступают обструкция желчных путей (наиболее часто; возможно даже при отсутствии повышенного билирубина), беременность; также уровень ЩФ повышен у детей и лиц пожилого возраста, особенно у женщин. При параллельном увеличении ГГТ можно сделать вывод о печеночной причине повышения ЩФ.

Билирубин, будучи связанным с альбумином, образуется при разрушении старых эритроцитов и преимущественно циркулирует в неконъюгированной форме. Неконъюгированный (непрямой) билирубин не выделяется в мочу. В свою очередь, конъюгированный билирубин становится водорастворимым и экскретируется в желчь, далее конвертируется бактериями кишечника в уробилиноген, выделяемый в мочу и кал. Именно отсутствие уробилиногена придает калу обесцвеченный вид при нарушении оттока желчи. Неконъюгированный билирубин составляет около 70% общего сывороточного билирубина. Определение фракций билирубина особенно важно, когда АЛТ, АСТ и ЩФ находятся в границах нормы или незначительно изменены. Если общий билирубин повышен, в основном за счет неконъюгированного билирубина, гепатоцеллюлярное поражение маловероятно. Про такие поражения или холестаз свидетельствует возрастание прямого билирубина.

Рис. 1. Алгоритм обследований при пограничном повышении уровня трансаминаз

Печеночные пробы (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) являются маркерами повреждения печени, а не ее функции. Показателями функции гепатоцитов выступают альбумин и ПТВ. Снижение уровня альбумина (в норме ≥3,5 г/дл) обычно свидетельствует о болезни печени длительностью ≥3 нед, хотя любое значимое заболевание может снижать уровни этого белка в связи с воздействием цитокинов. ПТВ – более чувствительный показатель функции печени, поскольку может повышаться у больных с тяжелым печеночным заболеванием длительностью <24 ч. Следует отметить, что на альбумин, билирубин и ПТВ могут влиять внепеченочные факторы. Например, при наличии дефицита витамина К и стеатореи (при отсутствии болезней печени), холестаза или значительной гепатоцеллюлярной дисфункции ПТВ удлиняется. К повышению ПТВ также могут привести лечение варфарином, введение болюса гепарина, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипотермия.

Таблица. **Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (2016)**

1. Перед началом поиска причин изменения печеночных проб следует повторить анализ, в котором были обнаружены изменения, и/или провести уточняющий тест (например, определить уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) при повышении ЩФ). При отсутствии других нарушений печеночных проб ГГТ не является признаком заболеваний печени.
2. Анализ на хронический гепатит С проводится на основе определения антител к вирусу, а подтверждение – с помощью определения РНК-вируса. Факторами риска гепатита С являются анамнез интраназального или внутривенного употребления наркотиков, наличие татуировок или пирсинга, анамнез переливаний крови, высокий риск половой передачи вируса. Для выявления острого гепатита С одновременно проводятся определение антител к вирусу и его РНК.
3. Анализ на хронический гепатит В проводится с помощью определения поверхностного антигена вируса (HBsAg), также целесообразно проверить суммарные антитела к HBcAg (чтобы не пропустить HBsAg-негативный хронический вирусный гепатит В), на острый –HBsAg в сочетании с антителами класса иммуноглобулинов (Ig) М к ядерному HBcAg. Группами наивысшего риска гепатита В выступают лица, рожденные в эндемических регионах (встречаемость HBsAg >2%); мужчины, имевшие гомосексуальные половые связи; ВИЧ-инфицированные пациенты и лица, контактировавшие с ними (половые или бытовые контакты); больные, находившиеся на гемодиализе; лица, употреблявшие наркотики внутривенно; беременные женщины.
4. Анализ на острый гепатит А (антитела класса IgM к соответствующему вирусу) следует проводить у пациентов с острым гепатитом и возможным фекально-оральным заражением; на острый гепатит Е (также антитела класса IgM) – у лиц, побывавших в эндемических регионах, чьи тесты на острые гепатиты А, В и С являются негативными.
5. Пациенты с повышенным индексом массы тела или другими характеристиками метаболического синдрома (сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) с умеренным повышением АЛТ должны подлежать скринингу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).
6. Женщины, употребляющие более 140 г этанола в неделю, и мужчины, употребляющие более 210 г этанола в неделю, у которых был обнаружен уровень АСТ, превышающий АЛТ, находятся в группе риска алкогольной болезни печени (АБП). Таким пациентам следует рекомендовать прекратить употребление алкоголя.
7. Все пациенты с изменениями печеночных проб при отсутствии острого гепатита должны пройти обследование на наследственный гемохроматоз (уровень железа, сатурация трансферрина, сывороточный ферритин).
8. Пациенты с изменениями АЛТ и АСТ, в частности больные с другими аутоиммунными состояниями, должны пройти анализ на аутоиммунные заболевания печени (антинуклеарные антитела, антигладкомышечные антитела, уровень глобулина).
9. Пациенты со стойко повышенными уровнями АСТ и АЛТ, особенно младше 55 лет, должны подлежать скринингу болезни Вильсона (определение уровня сывороточного церулоплазмина). При наличии низкого церулоплазмина применяются подтверждающие тесты (24-часовой уровень меди в моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы для выявления патогномонических колец Кайзера-Флейшера).
10. Пациенты со стойко повышенными АСТ или АЛТ должны подлежать скринингу недостаточности α-1-антитрипсина.
11. При выявлении изменений печеночных проб необходимо спросить пациента о приеме рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, в т. ч. диетических добавок или растительных препаратов, поскольку они могут вызывать лекарственное поражение печени.
12. При невозможности установить точный диагноз при серологических и визуализационных обследованиях, а также для установления стадии заболевания и дифференциальной диагностики следует применять биопсию печени.
13. Пациенты с повышенной ЩФ с/без повышения билирубина должны пройти анализ на первичный билиарный холангит (ПБХ; ранее – первичный билиарный цирроз) с помощью определения антимитохондриальных антител, а также на первичный склерозирующий холангит с помощью магнитно-резонансной холангиографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в сочетании с определением IgG4.
14. Пациент с острым гепатитом и увеличенным протромбиновым временем (ПТВ) и/или наличием энцефалопатии нуждается в немедленном направлении к гепатологу.

Отдельные болезни печени

Вирусные гепатиты В и С

Скрининговым тестом для выявления хронического гепатита С являются антитела к вирусу, характеризующиеся чувствительностью на уровне 92–97%. Ложноположительные результаты наблюдаются в 5% всех случаев и у 30% пациентов без факторов риска. Подтверждение хронической инфекции обеспечивается высокочувствительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с определением РНК вируса. Лица с выявленной РНК должны быть направлены к специалисту с целью дальнейшей оценки инфекции и уровня фиброза печени, а также принятия решения об антивирусной терапии. Острый гепатит С, сопровождающийся более высокими уровнями трансаминаз, чем хронический, обычно протекает без желтухи и других клинических симптомов. Диагноз острого гепатита С может быть заподозрен при наличии факторов риска и подтвержден с помощью антител к вирусу

Продолжение на стр. 46.

Интерпретация печеночных проб и их нарушений

Продолжение. Начало на стр. 45.

(позитивны через 6-8 нед после инфицирования) и далее с помощью определения РНК вируса при ПЦР.

Анализ на гепатит В должен быть проведен у всех пациентов со стойко повышенными АСТ/АЛТ. Определение статуса инфекции можно провести с помощью трех серологических тестов: HBsAg, свидетельствующий о наличии инфекции; суммарные антитела к HBcAg, сообщающие о предыдущем контакте с инфекцией либо наличии хронической HBV-инфекции; антитела к HBsAg, сигнализирующие о наличии возникшего вследствие вакцинации или перенесенного в прошлом заболевания, иммунитета к данному гепатиту. Хроническая инфекция подтверждается наличием HBsAg, антител к сердцевинному антигену вируса и/или определением виремии при проведении высокочувствительного анализа на выявление ДНК вируса. Лица с хроническим гепатитом В должны быть направлены к гепатологу для дальнейшего обследования и принятия решения об антивирусной терапии. Диагноз острого гепатита В ставится при позитивном тесте на IgM к HBcAg и наличии HBsAg. Острый гепатит В чаще, чем острый гепатит С, сопровождается клинической симптоматикой.

НАЖБП

НАЖБП – крайне распространенное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. В отличие от АБП, для НАЖБП не существует уникального паттерна изменений АЛТ и АСТ, хотя обычно уровень АЛТ более выражено повышен, чем концентрация АСТ, а уровни обеих аминотрансфераз редко превышают 300 МЕ/л. Хотя у многих лиц с НАБЖП, заподозренной при обнаружении стеатоза во время визуализационных исследований, печеночные пробы могут быть в норме, наличие их нарушений сигнализирует о большей вероятности неалкогольного стеатогепатита. Для точного установления этого диагноза требуется биопсия печени, хотя возрастает и роль неинвазивного метода определения степени фиброза и стеатоза – эластографии.

АБП

Употребление алкоголя – частая причина повышения печеночных проб, как независимо, так и в сочетании с поражением печени вследствие хронических заболеваний. С АБП ассоциируются специфические паттерны изменений печеночных проб, в частности соотношение АСТ:АЛТ минимум 2:1, причем значения трансаминаз редко превышают 300 МЕ/л. Дальнейшее возрастание этого соотношения (3:1, 4:1 и т. д.) повышает вероятность АБП. Дополнительным тестом является измерение ГГТ. Об употреблении алкоголя следует прямо спросить всех пациентов с повышенными печеночными пробами, рекомендуя полное прекращение его приема.

Аутоиммунные болезни печени

Хронический АИГ, при котором отмечаются стойко повышенные трансаминазы, может развиваться параллельно с другими аутоиммунными нарушениями (гипотиреоз, язвенный колит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, псориаз). АИГ более часто встречается у женщин, чем у мужчин (4:1). Характерными лабораторными признаками АИГ являются наличие антинуклеарных антител, антигладкомышечных антител, реже – антипочечных и антипеченочных микросомальных антител. Диагноз АИГ требует гистологического подтверждения с помощью анализа, взятого при биопсии печени образца ткани.

Медикаментозные повреждения печени

Почти все медикаменты ассоциируются хотя бы с минимальным риском повышения печеночных проб с/без сопутствующей гепатотоксичности. Среди таких средств антибиотики, антиэпилептические средства, нестероидные противовоспалительные препараты, статины, противотуберкулезные, химиотерапевтические и антиретровирусные медикаменты. Следует отметить, что хотя статины ассоциируются с повышением АЛТ и АСТ, случаи гепатотоксичности этих средств встречаются редко, даже у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Природные биодобавки, ассоциирующиеся с гепатотоксичностью, включают препараты эфедры, экстракт зеленого чая и акульего хряща. Интернет-источником, позволяющим узнать о гепатотоксичности препарата, является вебсайт livertox.nih.gov. Для определения медикаментозного повреждения следует эмпирически прекратить лечение до нормализации АЛТ/АСТ.

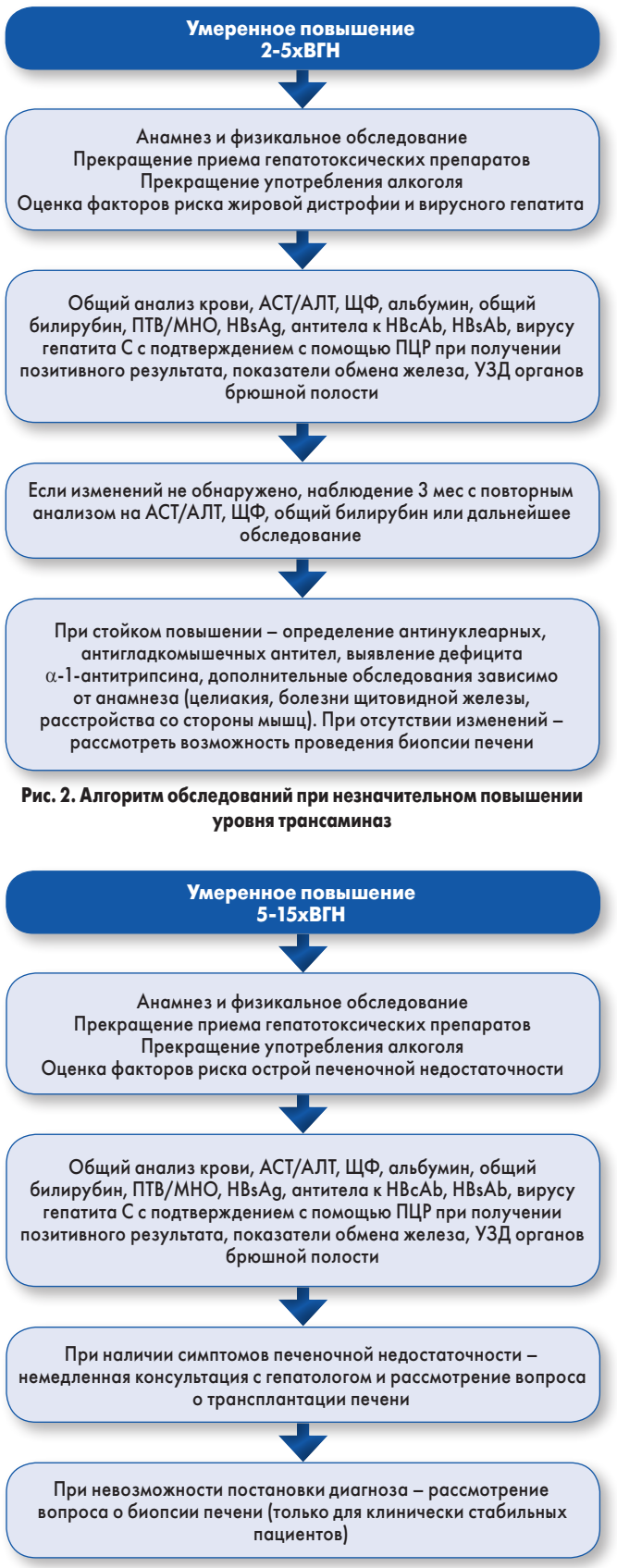


Рис. 2. Алгоритм обследований при незначительном повышении уровня трансаминаз

Рис. 3. Алгоритм обследований при умеренном повышении уровня трансаминаз

Рис. 4. Алгоритм обследований при тяжелом повышении уровня трансаминаз

Рис. 5. Алгоритм обследований при массивном повышении уровня трансаминаз

ПБХ

ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой редкое хроническое заболевание печени, поражающее преимущественно внутридольковые желчные протоки на микроскопическом уровне. ПБХ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и сопровождается повышенной утомляемостью и зудом. При лабораторном обследовании выявляют повышенную ЩФ с/без повышенного билирубина, а также главный критерий диагноза – позитивный анализ на антимитохондриальные антитела (у >95% пациентов).

Другое

У пациентов с желтухой и болью в животе необходимо собрать анамнез о предшествующих заболеваниях гепатобилиарной зоны, в т. ч. желчекаменной болезни и воспалительных заболеваниях кишечника. Другие внепеченочные причины изменений печеночных проб включают сердечную недостаточность (застойная гепатопатия), начальные стадии эмфиземы легких, целиакию, болезни щитовидной железы.

Результаты физикального обследования пациентов с измененными печеночными пробами обычно не отличаются от нормы, однако некоторые симптомы (желтуха, асцит, спленомегалия, эритема ладоней, печеночная энцефалопатия) могут помочь подтвердить наличие болезни печени. Кроме того, по специфическим симптомам можно заподозрить этиологию заболевания. Например, контрактуры Дюпюитрена в сочетании с увеличением приушных слюнных желез и атрофией яичек могут сопровождать АБП; бронзовый цвет кожи – наследственный гемохроматоз; выраженная гепатомегалия – острый вирусный или алкогольный гепатит; увеличенная узловатая печень – злокачественный процесс; чувствительность в правом подреберье и позитивный симптом Мерфи – гепатобилиарные заболевания (в первую очередь холецистит).

По материалам:
Paul Y. Kwo, Stanley M. Cohen, Joseph K. Lim. ACG Clinical Guideline: Evaluation of AbnormalLiver Chemistries. Am J Gastroenterol advance online publication, 20 December 2016; doi:10.1038/ajg.2016.517

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

Руководство EASL по лечению и диагностике алкогольной болезни печени и ассоциированных заболеваний

Ежегодно 3,3 млн человек умирают по причинам, связанным со злоупотреблением алкоголем, что составляет 6% от общей смертности. Этот показатель отражает глобальные тенденции, однако в Европейском регионе он достигает своего максимума. Среднее потребление чистого алкоголя на душу населения в Европе составляет 10,9 л/год, в то время как в мире – 6,2 л/год.

Злоупотребление алкоголем влияет на развитие ряда злокачественных заболеваний и патологий со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и других систем, являющихся частыми причинами смертности. Однако основная причина смертности у таких пациентов – заболевания печени, в особенности цирроз.

По данным Всемирной организации здравоохранения, 41% смертей по причине заболеваний печени приходится на алкогольную этиологию.

В связи с высокой актуальностью проблемы EASL было разработано и одобрено данное руководство по диагностике и лечению алкогольной болезни печени (АБП) и состояний, ассоциированных с ней. В разработке принимали участие клиницисты, каждый из которых в итоге дал независимую оценку материалов; был учтен конфликт интересов, а также уровни доказательности приведенных данных.

Терминология

Чтобы избежать стигматизации, некоторые термины были изменены (табл.).

Таблица. **Изменения в терминологии АБП**

Предыдущий термин	Текущий термин	Аббревиатура
Алкоголик	Расстройство употребления алкоголя	РУА
Алкогольная болезнь печени	Алкоголь-ассоциированная болезнь печени	АБП
Алкогольный цирроз	Цирроз вследствие АБП	АБП цирроз
Алкогольный стеатогепатит (гистологически определенное поражение)	Стеатогепатит вследствие АБП	АСГ
Алкогольный фиброз	Фиброз вследствие АБП	АБП фиброз
Алкогольный гепатит	Алкогольный гепатит	АГ

Согласно МКБ-10, вредным считается употребление алкоголя, которое наносит ущерб физическому либо умственному здоровью. Тяжелое эпизодическое употребление алкоголя было определено как потребление более 60 г чистого алкоголя за 1 раз. Неумеренное употребление алкоголя определяется как потребление в течение примерно 2 ч ≥4 напитков (за стандартный «напиток» принимается 10 г чистого алкоголя) для женщин и ≥5 напитков для мужчин.

DSM-V определяет АБП как проблемную схему употребления алкоголя, приводящую к клинически значимым нарушениям физического либо психического здоровья и предлагает 11 критериев для оценки ее тяжести.

Присутствие по меньшей мере 2 из этих критериев указывает на наличие АБП. Тяжесть АБП определяется как:

- легкая: наличие от 2 до 3 критериев;
- умеренная: наличие от 4 до 5 критериев;
- тяжелая: наличие 6 или более критериев.

Зависимость между количеством потребляемого алкоголя и риском смертности можно представить в виде j-образной функции.

В частности, было отмечено, что смертность от цирроза печени существенно увеличивается при потреблении 12-24 г этанола в день.

Высокая смертность от цирроза обусловлена поздним его выявлением, уже на стадии декомпенсации. В связи с этим есть большая потребность в скрининговых программах для АБП. Подобный скрининг осуществляется врачами общей практики во время первичной медицинской помощи, профилактических осмотров, особенно среди лиц, входящих в группу риска (лица, прошедшие реабилитацию, и те, у кого ранее были зарегистрированы случаи злоупотребления алкоголем). Кроме того, скрининг АБП следует проводить у пациентов с клиническими симптомами, указывающими на злоупотребление алкоголем или цирроз печени, то есть пациентов с двусторонней гипертрофией околоушной железы, гипотрофией мышц, сниженным питанием, контрактурой Дюпюитрена, гинекомастией или обширными паукообразными гемангиомами.

На данный момент вопрос о наиболее эффективном скрининговом методе остается открытым. С этой целью используются тесты для определения функции печени (сывороточные уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общий билирубин и его фракции; альбумин, протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), количество лейкоцитов – при подозрении на прогрессирующий фиброз или цирроз). Широко применяется транзиентная эластография (ТЭ), которая особенно эффективна в диагностике фибротических изменений печени. В случае наличия изменений при ТЭ используют ультразвуковое исследование (УЗИ). С целью исключения иных этиологических причин поражения печени определяют антитела к HBV, HBC, аутоиммунные маркеры, уровень трансферрина и его насыщение, альфа-1-антитрипсин, в случае необходимости церулоплазмин.

Из инвазивных методик применяется биопсия печени. Ее можно использовать для установления диагноза АБП, оценки стадии, прогноза заболевания печени и исключения альтернативных или дополнительных причин поражения печени. Морфологический спектр АБП включает в себя 4 группы поражений, которые в предцирротической стадии преобладают в центральных областях печеночных долей: a) макровезикулярный стеатоз, неоднородная комбинация макро- и микровезикул (стеатоз смешанного типа); b) гепатоцеллюлярное повреждение с баллонированием, потенциальным некрозом; в) долевое воспаление; d) фиброз или цирроз.

У пациентов с противопоказаниями к биопсии (например, с АГ) уместно использование неинвазивных диагностических методик, таких как ELF-test (тест на обширный фиброз печени), FibroTest, FIB-4, PGAA index, Fibrometer, основанных на определении уровней сывороточных маркеров фиброза.

Визуализационные методики – магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и УЗИ – могут дать количественную оценку стеатоза, помочь исключить другие причины хронического заболевания печени, в частности первичный склерозирующий холангит, и способствуют оценке прогрессирования патологии и ее осложнений, независимо от этиологии, однако не играют роли в определении алкоголя как специфического этиологического фактора.

Существует ряд тестов в виде вопросников и анкет для выявления факта злоупотребления алкоголем. Подобные тесты очень популярны благодаря доступности и простоте в использовании. Например, AUDIT (тест риска расстройств употребления алкоголя) – один из классических примеров таких тестов. AUDIT состоит из 10 вопросов, которые исследуют потребление (1-3), зависимость (4-6) и проблемы, связанные с алкоголем (7-10). Есть 2 отправные точки: 1 – для зависимости и 1 – для риска злоупотребления. Были разработаны более короткие версии. Скажем, AUDIT-C включает только первые 3 вопроса AUDIT и подходит для скрининга «рискованного употребления алкоголя». Фактически это стандартизированный способ быстрого применения количественно-частотной анкеты, которая включает «эпизодическое употребление». NIAAA (Национальный институт злоупотребления алкоголем и алкоголизма) рекомендует использовать только 3-й вопрос AUDIT (Как часто вы употребляете 6 или более напитков (10 г этанола) по одному случаю?), за которым следует весь AUDIT в случае, если ответ положительный.

По сравнению с непрямыми маркерами АБП прямые маркеры потребления этилового спирта, такие как этилглюкуронид (EtG), этилсульфат (EtS), фосфатидилэтанол (PEth), и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) имеют гораздо более высокую специфичность, поскольку являются прямыми продуктами неокислительного метаболизма этанола. Кроме того, по сравнению с прямым определением этанола в крови или выдыхаемом воздухе у них гораздо более широкое окно обнаружения, которого обычно достаточно для того, чтобы установить факт потребления алкоголя. Эти маркеры, как правило, выявляются в моче либо в волосах с головы пациента.

С целью наибольшей достоверности диагностики злоупотребления алкоголем рекомендуется комбинировать прямые и непрямые методики.

Алкогольный гепатит – это клинический синдром, который характеризуется прогрессирующей желтухой (обычно сопровождается лихорадкой, потерей веса и лихорадкой) с или без наличия других признаков печеночной декомпенсации (например, энцефалопатии), у лиц, злоупотребляющих алкоголем. В основе этого состояния лежит стеатогепатит – патология, гистологически характеризующаяся стеатозом, гепатоцеллюлярным баллонированием, воспалительным инфильтрированием полиморфонуклеарными нейтрофилами. Клинически может сопровождаться сепсисом, медикаментозно индуцированным поражением печени, миграцией желчных камней и т. д. Лабораторно отмечаются нейтрофилия, гипербилирубинемия (<50 ммоль/л), повышение уровня АСТ более чем в 2 раза. При этом соотношение АСТ/АЛТ составляет более 1,5-2. При тяжелом течении могут наблюдаться увеличение протромбинового времени, гипоальбуминемия, тромбоцитопения.

Диагноз, как правило, устанавливается на основании клинических данных и лабораторных показателей, реже применяется биопсия печени, которая повышает точность диагностики и прогнозирования, но имеет ряд противопоказаний.

Для прогнозирования течения и риска смертности при АГ используют ряд шкал и методик. Первой шкалой, которую применяли для кратковременного определения прогноза, была дискриминантная функция Маддрея. В настоящее время используют модифицированную версию (показатель >32 свидетельствует о месячной выживаемости <10%).

В последнее время было разработано несколько прогностических методов, таких как шкала модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), шкала алкогольного гепатита Глазго (GAHS) и показатель ABIC (возраст, сывороточный билирубин, МНО и сывороточный креатинин). Шкала MELD уже признана хорошо обоснованным методом прогностической оценки при циррозе. Ее эффективность при оценке краткосрочного прогноза АГ была изучена в ретроспективных исследованиях, которые показывают, что пациенты с оценкой MELD выше 20 подвергаются высокому риску смертности в течение 90 дней.

Общие принципы лечения АГ

Учитывая потенциальный риск энцефалопатии Вернике, рекомендуется назначение витаминов группы В. Другие общие подходы включают профилактику печеночной энцефалопатии (лактулоза, рифаксимин) и лечение асцита (ограничение потребления соли). Пациенты с тяжелым АГ подвергаются риску развития острого повреждения почек (ОПП), что отрицательно влияет на выживаемость. Меры, направленные на предотвращение развития ОПП, включают избегание применения диуретиков и нефротоксических препаратов, а также увеличение объема циркулирующей крови, если это необходимо.

Питание

Недостаточное питание обычно связано с развитием цирроза. В нескольких исследованиях подчеркивается, что недоедание присутствует почти у каждого пациента с тяжелым течением АГ и связано с плохим прогнозом. Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) рекомендует ежедневное потребление 35-40 ккал/кг массы тела и ежедневное потребление белка 1,2-1,5 г/кг у пациентов с АГ. Зондовое питание настоятельно рекомендуется, если больные не могут получать адекватное пероральное питание.

Продолжение на стр. 48.

Руководство EASL по лечению и диагностике алкогольной болезни печени и ассоциированных заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 47.

Кортикостероиды

Применение кортикостероидов в лечении АГ было спорным из-за несовпадений в результатах отдельных исследований и метаанализов. С 2011 по 2014 год проводилось большое многоцентровое рандомизированное исследование (STOPAH) среди больных с клиническим диагнозом тяжелой формы АГ с целью разрешить противоречия в отношении использования кортикостероидов или пентоксифиллина (ПТКС). В этом наблюдении сообщается о пограничном снижении смертности в течение 28 дней для пациентов, принимавших преднизолон в дозе 40 мг/сут, по сравнению с контрольной группой.

Терапия кортикостероидами ограничена из-за опасений повышенного риска сепсиса и желудочно-кишечного кровотечения. Шкала Lille позволяет врачам прогнозировать плохую реакцию на кортикостероиды в течение 7 дней лечения. В случае плохого ответа рекомендуется прерывать прием кортикостероидов, особенно у «нулевых респондентов» (с оценкой по шкале Lille ≥0,56). На практике преднизолон в дозе 40 мг/день или метилпреднизолон в дозе 32 мг/день назначают на протяжении 28 дней. В конце курса лечения прием преднизолона или метилпреднизолона можно прекратить сразу, или постепенно снижать дозу в течение 3 нед.

N-ацетилцистеин

Антиоксидантная терапия вызывает теоретический интерес из-за увеличения количества доказательств того, что оксидативный стресс является ключевым механизмом опосредованной алкоголем гепатотоксичности. В многоцентровом исследовании сравнивались эффекты от соединения N-ацетилцистеина(N-АЦ) и преднизолона с комбинацией преднизолона и плацебо. N-АЦ вводили внутривенно в течение 5 дней. Смертность на протяжении месяца была значительно ниже в группе N-АЦ плюс преднизолон по сравнению с группой преднизолон плюс плацебо. Важно отметить, что N-АЦ в сочетании с преднизолоном также значительно уменьшал частоту возникновения гепаторенального синдрома и инфекций. Следовательно, комбинация N-АЦ и преднизолона, по-видимому, улучшает прогноз пациентов с тяжелым АГ.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) представляет собой гликопротеин, который стимулирует производство и высвобождение в кровоток нейтрофилов и стволовых клеток ($CD34^+$) костным мозгом. Неэффективная регенерация печени была постулирована как один из ключевых факторов, ведущих к прогрессирующей печеночной недостаточности и снижению клеточной регенерации печени у пациентов с АГ.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, применяется у больных АГ из-за его способности ингибировать продукцию фактора некроза опухоли. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали ПТКС с плацебо у пациентов с тяжелой формой АГ, у больных, получавших ПТКС, выживаемость на протяжении 6 мес была выше.

Комбинация кортикостероидов с ПТКС также оценивалась в разных исследованиях. В исследовании Corpentox 28-дневное лечение ПТКС (1200 мг/сут) плюс преднизолон по сравнению с преднизолоном плюс плацебо у пациентов с тяжелой формой АГ не привело к увеличению краткосрочной выживаемости. Несмотря на то что заболеваемость гепаторенальным синдромом незначительна, у больных, принимавших комбинацию ПТКС и преднизолона, она наблюдалась реже.

Экстракорпоральная поддержка печени

Экстракорпоральные процедуры поддержки печени помогают элиминировать некоторые потенциально опасные циркулирующие молекулы и, следовательно, представляют интерес у пациентов с тяжелой формой АГ. Альбуминовый диализ является перспективным методом у таких больных.

Инфекция – частое и серьезное осложнение у пациентов с тяжелой формой АГ, она является одной из ведущих причин смерти. Среди основных противоречий последних лет является то, что кортикостероиды, используемые для лечения АГ, повышают риск инфекционных заболеваний. Недавний метаанализ показал, что у больных, употреблявших кортикостероиды, не отмечено повышенного риска заражения или более высокой смертности от инфекций, чем у пациентов, получавших плацебо.

АБП фиброз

Потребление больших доз алкоголя может привести к развитию ряда повреждений, включая простой алкогольный стеатоз, стеатогепатит, прогрессирующий фиброз печени, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

При потреблении более 100 г алкоголя в день относительный риск развития этих осложнений достигает 26.

В среднем у 10-35% лиц, хронически употребляющих алкоголь, развивается прогрессирующее поражение печени, включая фиброз, которое достигает стадии цирроза. Наличие смешанного макро- и микровезикулярного стеатоза увеличивает скорость прогрессирования АБП.

На прогрессирование АБП (развитие обширного фиброза печени и цирроза) могут влиять внешние и внутренние факторы. Экзогенные факторы включают количество, тип и характер потребления алкоголя, а также курение сигарет и употребление кофе. В популяционном исследовании с 20-летним наблюдением выкуривание ≥1 упаковки сигарет в день утроило риск АБП по сравнению с некурящими, независимо от потребления алкоголя. В то же время употребление кофе, по-видимому, оказывает благоприятное влияние на риск развития цирроза (по данным новейших метаанализов употребление до 2 чашек кофе в день снижает риск развития цирроза примерно вдвое).

Из эндогенных факторов на прогрессирование патологии могут влиять пол, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, такие как диабет и ожирение, дисбактериоз, хроническая инфекция HBV и HCV244 и/или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), дефицит альфа-антитрипсина, перенасыщение железом и генетические факторы.

Важным моментом в лечении АБП фиброза является его своевременная диагностика, когда он еще неполный и потенциально обратимый. Поскольку у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно на ранних стадиях, такая диагностика представляет сложность и требует особого внимания. Скрининг должен проводиться у всех индивидуумов с зарегистрированным чрезмерным потреблением алкоголя.

Обязательным является лечение сопутствующих заболеваний, которые могут осложнять течение и прогноз фиброза печени.

Несомненно, принципиальным моментом в терапии фиброза печени является воздержание от употребления алкоголя, что само по себе вызывает его постепенный регресс на обратимых стадиях.

Перспективное направление в лечении фиброза – ремоделирование внеклеточного матрикса. Некоторые молекулярные агенты с антифибротическим действием, в частности ангиотензин-блокирующий агент кандесартан, находятся в стадии клинических испытаний и демонстрируют обнадеживающие результаты. Мониторинг фибротических изменений проводится с помощью ТЭ с использованием Fibroscan как наиболее надежного неинвазивного метода при АБП.

АБП цирроз

Прогрессирующий фиброз печени может развиться в цирроз, который характеризуется выраженным изменением печеночной архитектоники, обширным фиброзом, образованием ложных долек и аномальным синусоидальным кровотоком.

У лиц, которые продолжают употреблять алкоголь при наличии цирроза, отмечается выраженный стеатоз, в отличие от больных со стойкой абсистенцией, у которых может отмечаться слабо выраженный стеатоз или незначительная лимфоцитарная инфильтрация либо вообще не быть этих явлений. Наличие выраженного стеатоза может также свидетельствовать о сопутствующем жировом перерождении печени у больных, не употребляющих алкоголь. Нарушенный метаболизм железа, который иногда наблюдается у пациентов с АБП циррозом, проявляется либо небольшим накоплением железа, которое выявляется при биопсии печени (относительный риск 2,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-4,19), либо низким уровнем сывороточного гепсидина (ОР 1,63; 95% ДИ 1,07-2,44), и является неблагоприятным показателем для смертности.

Пациенты с алкогольным циррозом могут не иметь симптоматических проявлений в компенсированной стадии или иметь проявления в виде желтухи, асцита, варикозного кровотечения, сопутствующих инфекций, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии и кахексии при декомпенсации.

Данные осложнения сильно ухудшают прогноз заболевания и выживаемости.

Пациенты с циррозом также часто страдают от внепеченочных патологий, включая сердечные (алкогольная кардиомиопатия), заболевания поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит), почечные (IgA-индуцированная нефропатия) и нервной системы (центральной и периферической). Изменения в сознании и когнитивные нарушения могут быть связаны с печеночной энцефалопатией, но энцефалопатия Вернике, синдром отмены или другие симптомы, обусловленные повреждением мозга из-за потребления алкоголя, следует рассматривать как сопутствующие диагнозы у пациента с циррозом печени и неврологическими нарушениями.

У лиц с АБП циррозом не следует применять препараты (например, парацетамол), которые могут вызывать медикаментозно-индуцированное поражение печени и осложнять течение заболевания. Рекомендуется использовать N-АЦ при подозрении на парацетамолассоциированное поражение печени после обязательной отмены препарата.

Лечение пациентов с АБП циррозом фокусируется на воздержании от алкоголя, питательной поддержке, включая достаточную калорийность, витамины и микроэлементы, а также первичной и вторичной профилактике цирротических осложнений. Следует также исследовать больного на наличие повреждений других органов, включая раковые заболевания ЖКТ. С клинической точки зрения АБП нужно рассматривать как двойную патологию, включающую как поражение печени, так и болезнь зависимости. Поэтому важным аспектом являются медикаментозное лечение зависимости и психологическая поддержка.

Назначение эритропоэтина и ГКСФ помогает увеличить годичную выживаемость при циррозе с преимущественно алкогольной этиологией.

Трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным методом лечения для пациентов с конечной стадией заболевания, причем после трансплантации годичная выживаемость составляет около 80-85%. Несмотря на то что меньшинство пациентов с АБП отвечает строгим критериям, необходимым для кандидатов на ТП, число таких трансплантаций увеличилось за последние два десятилетия на 45%.

При этом количество доноров органов является недостаточным и продолжает уменьшаться. Невзирая на то что АБП находится среди 3 основных показаний к ТП, кандидатуры таких больных считаются самыми спорными. Психосоциальная оценка для определения вероятности долгосрочного воздержания после ТП должна проводиться у всех пациентов с АБП. Поскольку злоупотребление алкоголем и зависимость могут быть связаны с расстройствами личности, депрессией, беспокойством, злоупотреблением психотропными веществами и другими психическими расстройствами, может потребоваться консультация психиатра.

Большинство трансплантационных центров выдвигают условие о минимальной 6-месячной подтвержденной абсистенции. Исследование перед трансплантацией должно включать оценку функции поджелудочной железы, почек и качества питания пациента, а также выявление центральной и периферической невропатии, миопатии и кардиомиопатии.

Высокая распространенность сопутствующего злоупотребления табачными изделиями оправдывает дополнительный скрининг на атеросклероз и ишемическую болезнь сердца. Крайне важно исключить любые неопластические или преднеопластические заболевания.

Пациенты с АБП также должны быть в стадии компенсации. АГ не является противопоказанием к ТП, однако большинство трансплантационных центров рассматривают его как относительное противопоказание.

Все пациенты подлежат посттрансплантационному наблюдению, включающему скрининговые тесты, опросники и интервью с больным либо членами семьи, и любое употребление алкоголя после трансплантации расценивается как «срыв».

Существует риск посттрансплантационных осложнений со стороны других органов и систем, таких как хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гипертензия, метаболический синдром, увеличение риска злокачественных заболеваний.

Хотя сама по себе АБП не ухудшает посттрансплантационный прогноз сравнительно с другими этиологиями, смертность от психосоциальных причин, включая суицид, в этой категории пациентов в 2 раза выше.

Качество жизни после ТП улучшается, однако такая тенденция остается ниже ожидаемой и снижается со временем.

Перевела с англ. ***Дарья Мазепина***

Печеночная энцефалопатия и синдром избыточного бактериального роста. Как предупредить развитие фатальных событий

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии», 14-15 июня, г. Днепр

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – одно из тяжелых осложнений цирроза печени, которое с трудом поддается медикаментозной коррекции. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играют большую роль в ведении этой патологии. Взаимосвязь между состоянием кишечной микрофлоры и заболеваниями печени сегодня достоверно определена и продолжает изучаться.

Вопросам коррекции состояния кишечного микробиома у пациентов с ПЭ посвятил свой доклад **директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов**.

ПЭ является одним из важнейших прогностических факторов заболеваний печени. В течении ПЭ принято выделять латентную (субклиническую) фазу развития и фазу клинических проявлений, которую подразделяют на 4 стадии. При хронической портосистемной ПЭ прогнозировать течение заболевания сложнее, чем при фульминантной печеночной недостаточности. Прогноз ПЭ зависит от этиологии поражения печени, выраженности коллатерального кровообращения, остаточного объема функционирующей паренхимы печени, возраста пациента и сопутствующих заболеваний, а также стадии ПЭ. Так, при ПЭ 0-I стадии выживаемость составляет практически 100%, при ПЭ II стадии – 60-70%, III-IV стадии – около 30%. Эти данные убедительно доказывают: чем раньше установлен диагноз и начата соответствующая терапия, тем выше шансы помочь пациенту.

В современной модели патогенеза ПЭ при хронических заболеваниях печени значительная роль отведена эндогенным нейротоксинам и аминокислотному дисбалансу, которые формируются параллельно с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера и нарушением баланса нейротрансмиттеров. Одним из ключевых нейротоксинов является аммиак. Механизмы его избыточного накопления при заболеваниях печени весьма разнообразны. Так, накопление аммиака в кишечнике происходит вследствие избыточного поглощения белков, желудочно-кишечных кровотечений, запоров. Кровоизлияния в ткани, инфекции различной локализации и сепсис, азотемия, катаболизм и атрофия мышц обусловливают накопление внекишечного аммиака. В результате портосистемного шунтирования и печеночно-клеточной недостаточности нарушаются процессы обезвреживания последнего в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции. Вышеперечисленные метаболические нарушения приводят к стойкой гипераммониемии, которая, в свою очередь, является причиной нарушений функции органов и тканей. Аммиак образуется во многих тканях, но концентрация его в воротной вене – одна из самых высоких, что связано с активностью кишечной микрофлоры.

Кишечная микрофлора наряду с печенью осуществляет детоксикационную функцию и поддерживает баланс между образованием и обезвреживанием аммиака через гидролитические восстановительные процессы. Сегодня взаимосвязь между хроническими заболеваниями печени и нарушениями количественного и качественного состава микрофлоры не вызывает сомнений. У подавляющего большинства пациентов с циррозом печени отмечается синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Интенсивный рост протеолитической (гнилостной) флоры, которая образует большое количество газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, потенцирует прогрессирование ПЭ. Отек слизистой кишечника, как проявление портальной энтеропатии, обусловливает гипоксию, воспаление и дезинтеграцию слизистой оболочки кишечника. Эти факторы создают условия для транслокации бактерий и эндотоксинов, что при недостаточности местных факторов иммунной защиты может приводить к инфекционно-септическим осложнениям. В связи с этим антибиотики входят в схемы терапии ПЭ в качестве патогенетических средств, направленных на снижение гипераммониемии и бактериальной транслокации.

Диагностика ПЭ базируется на:

- выявлении клинических признаков (астериксис, спутанность сознания, другие неврологические симптомы);
- психометрическом тестировании (тест связи чисел, тест обведения пунктирных фигур, тест складывания простых фигур из кубиков или спичек);
- лабораторных данных (повышение уровней аммиака и ароматических аминокислот в сыворотке крови);
- электроэнцефалографии (уплощение кривой α-ритма, появление τ- и δ-активности).

Лечение ПЭ включает:

1. Базисные мероприятия:
   - элиминация этиологически значимых факторов (употребление алкоголя);
   - элиминация триггерных и отягощающих факторов.
2. Санацию кишечника:
   - высокие клизмы с лактулозой;
   - пероральные слабительные (сульфат магния, макроголь).
   - неабсорбируемые кишечные антибиотики (рифаксимин).
3. Соблюдение диеты с ограничением белка:
   - в фазу латентной ПЭ ограничение потребления белка до 40-60 г/сут;
   - при ПЭ I-II ст. – 30 г/сут;
   - при ПЭ III-IV ст. – 20 г/сут (предпочтительно зондовое и парентеральное питание).

Медикаментозная терапия ПЭ, направленная на снижение гипераммониемии, нацелена на уменьшение образования аммиака в кишечнике (лактулоза, антибактериальные препараты), усиление обезвреживания аммиака в печени (метаболиты орнитинового цикла орнитин-аспартат), а также связывание аммиака в крови.

При этом антибиотики – традиционный компонент терапии ПЭ, направленный на подавление аммониегенной флоры. Применение системных антибактериальных препаратов ограничено побочными эффектами и невозможностью длительного приема. Поэтому у пациентов с ПЭ на фоне хронических заболеваний печени рационально использовать рифаксимин – невсасывающийся антибиотик, который характеризуется отсутствием системных побочных явлений и развития резистентности.

Гастроэнтерологам хорошо известен препарат рифаксимина Альфа Нормикс® – неабсорбируемый кишечный антибиотик с доказанным антимикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Данный препарат одобрен FDA для лечения ПЭ, синдрома раздраженного кишечника без запоров и диареи путешественников, а также эффективно используется для терапии воспалительных заболеваний кишечника и дивертикулеза.

Рифаксимин оказывает бактерицидное действие путем угнетения синтеза РНК бактерий через связывание β-единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. При этом спектр активности рифаксимина достаточно широк. Помимо прямого бактерицидного действия, рифаксимин обладает противовоспалительной активностью за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-10, -1β, туморонекротического фактора-α. Немаловажной является способность молекулы рифаксимина модулировать функции кишечной микробиоты (адгезивные свойства, вирулентность) (Pimentel M., 2016). Таким образом, рифаксимин не только не имеет свойственных системным антибиотикам нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, но и оказывает подобный пре- и пробиотикам модулирующий эффект. Побочные действия рифаксимина достаточно редко проявляются, пациенты, как правило, хорошо переносят препарат.

Рифаксимин неоднократно подтвердил свою эффективность в лечении ПЭ в рандомизированных клинических исследованиях. Так, действенность рифаксимина в сравнении с препаратами лактулозы показана в работах L. Bucci и соавт. (1993), Mas и соавт. (2003), Paik и соавт. (2005), а по сравнению с другими антибиотиками – в исследованиях Di Piazza и соавт. (1991), Festi и соавт. (1993), Miglio и соавт. (1997). Результаты этих и других клинических исследований были объединены в метаанализе, проведенном K.M. Eltawil и соавт. (2012). У пациентов, принимавших рифаксимин, уровень аммиака в сыворотке крови был достоверно ниже, чем у больных, использовавших неабсорбируемые дисахариды или другие антибиотики. Метаанализ показал достоверное улучшение показателей электроэнцефалографии и тестов при портосистемной энцефалопатии у пациентов, получавших рифаксимин. Рекомендуемая доза Альфа Нормикса для лечения ПЭ составляет 1200 мг/сут в 3 приема.

В метаанализ, проведенный L. Gatta, C. Scarpignato в 2017 г., были включены результаты 32 исследований (суммарно 1331 пациент) по изучению эффективности рифаксимина при СИБР. В среднем частота эрадикации у пациентов с СИБР составила 70,8%. Подтвержден дозозависимый эффект рифаксимина для достижения эрадикации при СИБР: с увеличением дозы увеличивается частота эрадикации. Оптимальная доза для достижения эрадикации при СИБР составила 1200 мг/сут в течение 10-14 дней (Gatta L., Scarpignato C., 2017).

Таким образом, ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играют большую роль в коррекции ПЭ. Гипераммониемия при ПЭ имеет многофакторный генез и является одним из ключевых патогенетических звеньев. Для коррекции гипераммониемии используют средства, направленные на санацию кишечника, связывание аммиака в крови и его обезвреживание в печени. Антибиотики являются средствами патогенетической терапии, направленной на подавление аммониегенной флоры и снижение транслокации бактерий. Препарат рифаксимина Альфа Нормикс® – невсасывающийся кишечный антибиотик, обладающий бактерицидным действием, самостоятельной противовоспалительной активностью и модулирующим влиянием на кишечную микрофлору.

Подготовила ***Мария Марчук***

M. Forootan

Хронический запор: обзор литературы

1. Введение

Запор представляет собой патологическое изменение деятельности желудочно-кишечного тракта, которое в конечном итоге приводит к редкому опорожнению кишечника, затрудненному пассажу каловых масс, появлению болезненных ощущений и ригидности мышц. Острый запор может спровоцировать непроходимость тонкого кишечника, для разрешения которой может потребоваться хирургическое вмешательство.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время не существует идеальной дефиниции запора, поэтому тщательный сбор анамнеза и объективный осмотр являются основными первоначальными диагностическими подходами. Различные определения хронического запора (ХЗ) основаны на применении научных критериев, таких как вторичные причины (лекарственные средства), неврологические или системные заболевания. Также выделяют первичный или идиопатический запор.

Патогенез запоров многофакторный, особо выделяют генетическую предрасположенность, социально-экономический статус, недостаточное потребление пищевых волокон и жидкости, гиподинамию, гормональный дисбаланс, побочные действия лекарственных средств, анатомические особенности и др.

ХЗ является достаточно сложной проблемой для пожилых лиц и характеризуется затруднением пассажа каловых масс. Данная патология тесно взаимосвязана с качеством жизни пациента и потреблением ресурсов здравоохранения.

Учитывая все вышесказанное, мы выполнили комплексный обзор литературы для лучшего понимания патофизиологии ХЗ. Фактически всеобъемлющее понимание патофизиологии данной патологии может сыграть ключевую роль в лечении и разработке новых методов терапии. Отбор основных литературных источников проводили в различных библиографических базах данных, включая PubMed, Scopus, Science Direct, Google Scholar. Данная статья представляет собой обзор, посвященный проблеме ХЗ, и содержит раздел, раскрывающий основные причины его возникновения.

1.1. Распространенность и факторы риска

Дефиниции запора, использующиеся в различных исследованиях, значительно отличаются, многие работы основываются на применении опросников, запор может являться следствием органического заболевания. В целом средняя распространенность запора у взрослых во всем мире оценивается в 16% (показатель варьирует от 0,7 до 79%), тогда как у больных в возрасте 60-110 лет его распространенность возрастает до 33,5%. Данное гетерогенное состояние оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и уровень потребления ресурсов здравоохранения.

1.2. Возрастные и гендерные особенности

Пожилые лица в значительно большей степени подвержены развитию запора, чем молодые люди. Наиболее распространенными причинами запора у пожилых являются снижение перистальтической активности кишечника, старение, нерациональное питание, недостаточное потребление жидкости, гиподинамия, сопутствующие заболевания и прием лекарственных средств. Распространенность запоров выше у больных старше 65 лет, данный факт объясняют наличием нефиксированных зубных протезов или утратой зубов, что затрудняет пережевывание пищи и вынуждает пациентов выбирать мягкие или мягко-волокнистые продукты. Лица, утратившие интерес к себе или испытывающие затруднения при глотании, чаще употребляют продукты с небольшим содержанием пищевых волокон.

Распространенность анатомических патологий, таких как ректоцеле, диссинергия мышц тазового дна, пролапс, значительно выше у пожилых людей. При этом запор более свойствен женщинам, а не мужчинам. Кроме того, пожилые женщины значительно чаще страдают тяжелыми запорами, чем представители мужского пола. Во время беременности, особенно в течение последних месяцев, риск запора существенно возрастает, что обусловлено значительным увеличением уровня половых гормонов, снижением перистальтической активности кишечника и замедлением опорожнения из-за наличия механического давления.

1.3. Причины запоров

Патогенез запоров многофакторный, особое значение придается диете, генетической предрасположенности, моторике кишечника, всасыванию, а также поведенческим, биологическим и фармацевтическим факторам. Более того, к возникновению запоров предрасполагают низкое потребление пищевых волокон, прием недостаточного количества жидкости, малоподвижный образ жизни, синдром раздраженного кишечника (СРК), игнорирование ургентных позывов на дефекацию, замедление кишечного транзита.

В общем, целый ряд факторов способствует появлению запоров, включая низкий социально-экономический статус, проблемы в семье, физическую активность, медикаменты, депрессию, физическое и сексуальное насилие, повседневные события.

Длинный список и неоднородность перечисленных причин указывают на то, что многие патофизиологические факторы вызывают появление одних и тех же симптомов и часто не обнаруживаются на ранних стадиях заболевания. Учитывая сложные взаимодействия различных патофизиологических факторов, следует соблюдать осторожность в применении терапевтических стратегий, основанных на коррекции только одного из них.

1.4. Диета

К основным причинам ХЗ относят недостаточное потребление пищевых волокон (фруктов, овощей и других продуктов, которые их содержат), воды или жидкой пищи. В связи с этим запор, как правило, не считается достаточно серьезной проблемой, т. к. может контролироваться и лечиться коррекцией пищевых привычек и образа жизни.

1.5. Заболевания и состояния – вторичные причины запоров

Механические причины запоров: стриктуры толстого кишечника, прямой кишки, ануса, мегаколон, ректоцеле, интестинальная псевдообструкция, дивертикулез, патологическое сужение тонкого кишечника или прямой кишки.

Органический стеноз: рак или состояния, обусловленные наличием опухолей (колоректальный рак (КРР), опухоли, облучение кишечника), дивертикулит, непроходимость сигмовидной или слепой кишки, образования тонкого кишечника, воспалительный, ишемический или хирургический стеноз.

Психологические причины: депрессия, тревожность, нарушения пищевого поведения.

Кишечная нейропатия: пациенты с болезнью Гиршпрунга предрасположены к запорам, а также к хронической интестинальной псевдообструкции.

Неврологические заболевания: множественный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждения спинного мозга, параплегия, незаращение дужек позвонков, автономная нейропатия.

Эндокринные и метаболические заболевания/состояния: сахарный диабет, гиперкальциемия, порфирия, гипо- и гипертиреоз, беременность.

Миопатии: склеродермия, амилоидоз.

Аноректальные заболевания: стриктуры и трещины анального канала, геморрой (эти патологии прямой кишки затрудняют выделение каловых масс и обостряют ХЗ из-за появления боли во время акта дефекации).

Заболевания соединительной ткани: волчанка.

Необъяснимые причины: идиопатический ХЗ.

1.6. Медикаменты

Различные лекарственные средства, индуцирующие запор, рассматриваются в качестве этиологических факторов, в частности жаропонижающие (морфин, кодеин), антихолинергические (гиосцин) препараты, антидепрессанты (имипрамин, флуоксетин), противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин), антипсихотики (галоперидол, клозапин), пищевые добавки, содержащие железо и кальций.

Вместе с тем некоторые гипотензивные и гиполипидемические препараты, мышечные релаксанты, противоязвенные и антигистаминные средства, так же как и антиоксиданты (содержащие алюминий и кальций), могут провоцировать возникновение запора. Длительный прием опиоидов приводит к развитию ХЗ у наркоманов.

1.7. Ректальная сенсомоторная дисфункция

Доказательная медицина подтверждает роль сенсомоторной дисфункции прямой кишки в качестве фактора, обусловливающего появление симптомов у некоторых пациентов, страдающих ХЗ, включая чувствительность, моторику и биохимические составляющие. Это состояние тесно связано с функциональными расстройствами эвакуации и запором. Большинство пациентов с предотвратимым запором отмечают нарушения эвакуации.

1.8. Психоаффективные расстройства

Пациенты с запорами часто страдают различными психическими расстройствами, такими как тревожность, депрессия, нервная анорексия, нарушение пищевого поведения, либо перенесли физическое и сексуальное насилие. Доказано, что больные ХЗ, особенно пациенты с диссинергической дефекацией, имеют серьезные психические заболевания.

1.9. Социально-экономический статус

Влияние социально-экономического статуса и уровня образования на распространенность запора зафиксировано во многих исследованиях. Пациенты с низким уровнем дохода чаще страдают запорами, чем более богатые больные. При этом в ряде исследований зафиксирована обратная корреляционная зависимость между образованием родителей и распространенностью запоров.

1.10. Экономические последствия и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

Запор вызывает множество физических и психических проблем у большинства больных, а также существенно влияет на повседневную активность и благополучие. Несмотря на то что небольшая часть таких больных обращается за медицинской помощью, многие из них самостоятельно принимают медикаменты для облегчения своего самочувствия.

Затраты на медицинское обслуживание этих пациентов достаточно большие: сотни и тысячи миллионов долларов ежегодно тратятся на приобретение слабительных препаратов. Общее состояние здоровья, социальное функционирование и психическое здоровье у пациентов с запорами ниже, чем у здоровых лиц, а у госпитализированных больных эти показатели значительно ниже, чем в общей популяции.

2. Диагностика

2.1. Клинические проявления и объективный осмотр

В ходе клинического обследования следует оценить несколько показателей, в т. ч. частоту, консистенцию и вес каловых масс, длительность существования симптоматики, игнорирование позывов на дефекацию, чувство неполного опорожнения кишечника или необходимость мануального пособия во время дефекации. Необходимо обратить внимание на специфические признаки (симптомы тревоги), медицинский анамнез, органические заболевания, прием медикаментов. Следует учитывать длительность существования запоров, что поможет диагностировать врожденные дефекты у детей и подростков. К симптомам тревоги относят изменение ритма дефекации после 50 лет, острое развитие запора, наличие примеси крови в каловых массах, снижение массы тела, анемию, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), признаки органической патологии, отягощенную наследственность по КРР.

Графическое изображение формы каловых масс, основанное на Бристольской шкале формы каловых масс, и ведение дневника опорожнения кишечника считаются надежными способами описания ритма дефекации; они признаны наиболее точными методиками регистрации транзита кишечного содержимого по сравнению с самостоятельным описанием частоты стула. Следует помнить о вторичных причинах запора. Тщательный сбор анамнеза поможет заподозрить основное заболевание и идентифицировать прием медикаментов, провоцирующих развитие запора. В качестве первоначального обследования следует

определить основные лабораторные показатели (развернутый клинический анализ крови, электролиты крови, глюкоза, кальций, мочевина) и исследовать функцию щитовидной железы.

Пальцевое ректальное исследование следует выполнить у больных ХЗ для исключения вторичных причин запоров, в т. ч. состояний, вызывающих анальную боль (трещины, тромбоз геморроидальных вен); в ходе пальпации указательным пальцем можно оценить тонус сфинктера в покое и при напряжении, а также выявить ректоцеле передней стенки прямой кишки.

2.2. Эндоскопия

Инструментальные исследования, такие как ректороманоскопия или колоноскопия, чрезвычайно эффективны в установлении причины появления некоторых симптомов, необходимости длительного приема слабительных или повреждений слизистой (язвы прямой кишки, ВЗК, рак прямой кишки). Диагностическая колоноскопия показана больным с симптомами тревоги (кровь в каловых массах, анемия, ректальное кровотечение, ВЗК, пролапс прямой кишки, признаки непроходимости, снижение массы тела), а также пациентам, которым рекомендовано проведение скрининга КРР.

2.3. Аноректальная манометрия

Аноректальная манометрия является диагностической процедурой, предназначенной для измерения давления в аноректальной зоне, которая, соответственно, может оценить выраженность ректальных рефлексов, ректальной чувствительности и комплайенса, исследовать ректосфинктерный рефлекс в покое и во время акта дефекации. Эта процедура проводится при помощи специального катетера, чувствительного к давлению, на конце которого расположен баллон; посредством указанного прибора оценивается нейромышечная активность и чувствительность ануса, прямой кишки. При помощи данного метода исследуют ректоанальный ингибиторный рефлекс у больных мегаректумом и мегаколоном. Аноректальная манометрия незаменима в диагностике расстройств дефекации (диссинергии), висцеральной нейропатии и болезни Гиршпрунга.

2.4. Тест экспульсии баллона

Тест изгнания (экспульсии) баллона, наряду с аноректальной манометрией, используется для диагностики асинергической дефекации. Это исследование применяется в качестве составной части обследования при диагностике асинергии мышц тазового дна или с целью исключения больных запором, не имеющих проблем с полным расслаблением мышц диафрагмы таза. В ходе данного исследования определяется время, необходимое для изгнания из прямой кишки баллона, заполненного водой (25 или 50 мл) или воздухом.

2.5. Бариевые клизмы

Бариевые клизмы представляют собой рентгенологическое исследование, предназначенное для выявления нарушений или анатомической патологии толстой кишки, заполненной контрастным веществом (барий); однако данное исследование не может рекомендоваться для широкого применения при проведении клинического обследования с целью обнаружения органической патологии.

2.6. Дефекография и магнитно-резонансная дефекография

Дефекография – это разновидность радиологической визуализации аноректальной зоны и мышц тазового дна. В ходе этого исследования барий вводится внутрь прямой кишки и изображения получают при выведении контраста из тела пациента, что позволяет оценить функционирование аноректальной зоны. Магнитно-резонансная дефекография является неинвазивным исследованием, посредством которого изучают физиологию акта дефекации и структуры тела (анатомию тазового дна, динамическое движение) при аноректальных заболеваниях. Магнитно-резонансная дефекография применяется для диагностики структурных аномалий (синдром обструктивной дефекации) и может использоваться при хирургических вмешательствах (трансанальной резекции прямой кишки с помощью степлера).

2.7. Исследование времени транзита по толстой кишке

При этом исследовании пациенту необходимо проглотить капсулу, содержащую рентгеноконтрастный маркер или беспроводное записывающее устройство. Для измерения скорости кишечного транзита широко используются рентгеноконтрастные маркеры, беспроводные капсулы и радионуклидная сцинтиграфия.

3. Общие подходы к лечению ХЗ

3.1. Пищевые волокна и слабительные средства

Доказано, что пищевые волокна нивелируют функциональный запор. Насыщение рациона растворимыми волокнами (например, семена подорожника 15 г/сут) может улучшить состояние больных ХЗ и СРК. В некоторых исследованиях зафиксирована меньшая эффективность пищевых добавок у пациентов с замедленной дефекацией или запорами, обусловленными замедлением кишечного транзита; эти больные реже отвечают на использование пищевых волокон. При этом в ряде исследований установлено, что пищевые волокна уменьшают выраженность кишечных симптомов у больных ХЗ. В лечении запоров применяют пищевые добавки и/или недорогие осмотические препараты (гидроокись магния 1-2 р/сут, полиэтиленгликоль 17 г/сут).

Учитывая современные данные доказательной медицины, у больных ХЗ в качестве терапии первой линии следует использовать осмотические и стимулирующие слабительные средства. Существуют убедительные доказательства эффективности применения полиэтиленгликоля, обладающего значительной осмотической активностью, которые были получены в ходе контролируемых исследований, длившихся 6 мес.

3.2. Новые методы лечения

Назначение новых препаратов необходимо в тех случаях, когда эффективность слабительных средств оказалась недостаточной; в данной ситуации наиболее целесообразно использовать два из них – лубипростон и линаклотид. Лубипростон – бициклическая жирная кислота, его рекомендуют принимать перорально в дозе 24 мг 2 р/сут в виде желатиновой капсулы. Может назначаться больным, которые нуждаются в длительной терапии запоров, как хорошо переносимый препарат.

Линаклотид является агонистом рецепторов гуанилатциклазы 2С, используется преимущественно для достижения таких вторичных конечных точек, как нормализация консистенции стула, уменьшение дискомфорта и вздутия живота.

Прукалоприд описывается как селективный, высокоаффинный агонист 5-HT_4-рецепторов, стимулирующий кишечную моторику. Он подходит для нивелирования основных симптомов ХЗ. Профиль безопасности этого препарата хорошо изучен, особенно в отношении аритмогенной безопасности. Прукалоприд считается многообещающим средством для лечения больных, которые не отвечают на прием стандартных слабительных препаратов. Понадобятся продолжительные исследования и постмаркетинговое наблюдение для определения терапевтических преимуществ/рисков этой комбинации.

Колхицин является алкалоидным веществом, которое используется в качестве противовоспалительного средства. Он увеличивает частоту опорожнения кишечника, может применяться для терапии ХЗ. Недавно в качестве новых препаратов, предназначенных для лечения опиоидиндуцированных запоров, стали использоваться алвимопан и метилналтрексон.

Алвимопан рекомендован FDA для купирования послеоперационной кишечной непроходимости, а метилналтрексон – для лечения пациентов, страдающих опиоидиндуцированным запором. Кроме того, ранее доказана эффективность синбиотических препаратов, доступных на фармацевтическом рынке, в лечении функциональных запоров у мужчин.

3.3. Биологическая обратная связь (БОС)

В ранее проведенных исследованиях показано, что БОС-терапия может эффективно использоваться для нейромышечных тренировок, установления визуальной и вербальной обратной связи. Она имеет приоритет над другими видами лечения, такими как прием слабительных средств и проведение имитирующих тренировок.

Сеансы БОС-терапии подразумевают помещение зонда в анальное отверстие с целью получения обратной связи при напряжении мышц с использованием экрана компьютера. БОС-терапия является действенным и мультидисциплинарным методом лечения, не имеющим побочных эффектов. Доказано, что 70% гастроэнтерологических больных избавляются от симптомов заболевания при помощи указанной терапии.

БОС-терапия может использоваться для нивелирования кишечной симптоматики и диссинергической дефекации посредством терапевтической мотивации, тренировок (направленных на расслабление мышц тазового дна), специальных программ переподготовки, нейромышечной координации, визуального, звукового и вербального воздействия. Доказано, что курс физиотерапии может эффективно купировать некоторые симптомы заболевания у женщин, страдающих функциональными запорами, при помощи тренировок мышц тазового дна.

3.4. Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство может считаться методом выбора, если медикаментозное лечение запора оказалось неэффективным; механическое опорожнение толстой кишки посредством клизм может рекомендоваться пациентам с замедленной перистальтикой кишечника. Колэктомия с наложением илеоректального анастомоза использовалась в качестве метода лечения больных рефрактерными гипотоническими запорами и доказанной диссинергической дефекацией. Перед выполнением хирургического вмешательства у больных, страдающих расстройствами эвакуации, следует рассмотреть целесообразность проведения тренировок мышц тазового дна с БОС-терапией в дополнение к лечению гипотонического запора. Однако пациенты с множественными ректоцеле и инвагинациями нуждаются в восстановительных операциях и тренировках мышц тазового дна.

4. Выводы

Распространенность запоров в общей популяции составляет 16%, варьируя от 0,7 до 79%. Поэтому в лечении ХЗ большое значение придают диагностическим и терапевтическим методам. Понимание патофизиологии ХЗ и сведения об эффективности и безопасности лекарственных средств могут помочь врачам в лечении запоров. Изучается эффективность различных терапевтических стратегий, но нельзя игнорировать неудовлетворенность пациентов. Тщательный сбор анамнеза болезни, а также всесторонний объективный осмотр, пальцевое ректальное исследование и комплексная оценка полученных данных могут использоваться в диагностике острого и ХЗ как первичного, так и вторичного генеза. В случае отсутствия симптомов тревоги и неэффективности лечения следует прибегнуть к физиологическим исследованиям, в т. ч. определению скорости кишечного транзита, тесту экспульсии баллона, дефекографии, аноректальной манометрии, поскольку они могут играть ключевую роль в диагностике патофизиологического подтипа и первичного запора.

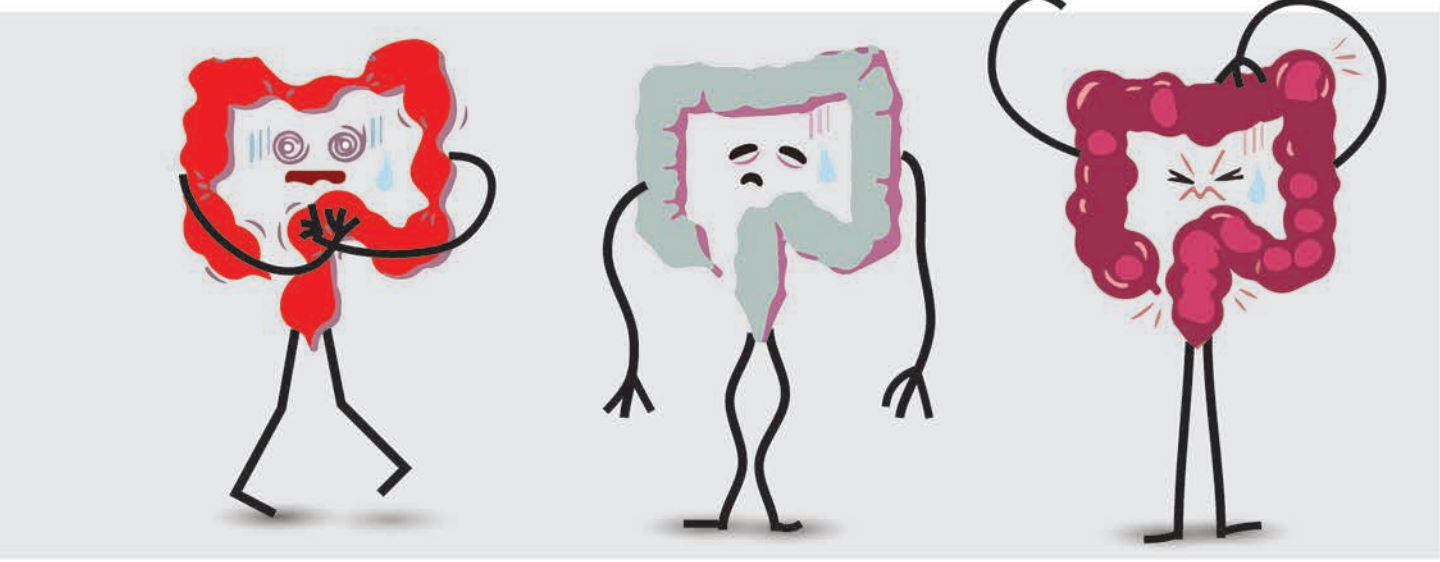
Диагностическое обследование следует проводить с использованием соответствующих методик, предназначенных для изучения природы кишечного транзита, ректальной эвакуации с целью подтверждения отсутствия/наличия первичного заболевания, способного спровоцировать запор. Лубипростон и линаклотид считаются двумя наиболее оптимальными лекарственными средствами для лечения запоров, они применяются в случае неэффективности слабительных препаратов. Следует отметить, что БОС-терапия является эффективным методом нивелирования кишечной симптоматики и диссинергической дефекации. Оперативное вмешательство может применяться при неэффективности медикаментозной терапии. Пациентам, страдающим расстройствами эвакуации, перед проведением хирургического лечения рекомендованы тренировки мышц тазового дна с БОС.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Forootan M. Chronic constipation: a review of literature. Medicine (2018) 97: 20 (e10631).

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***



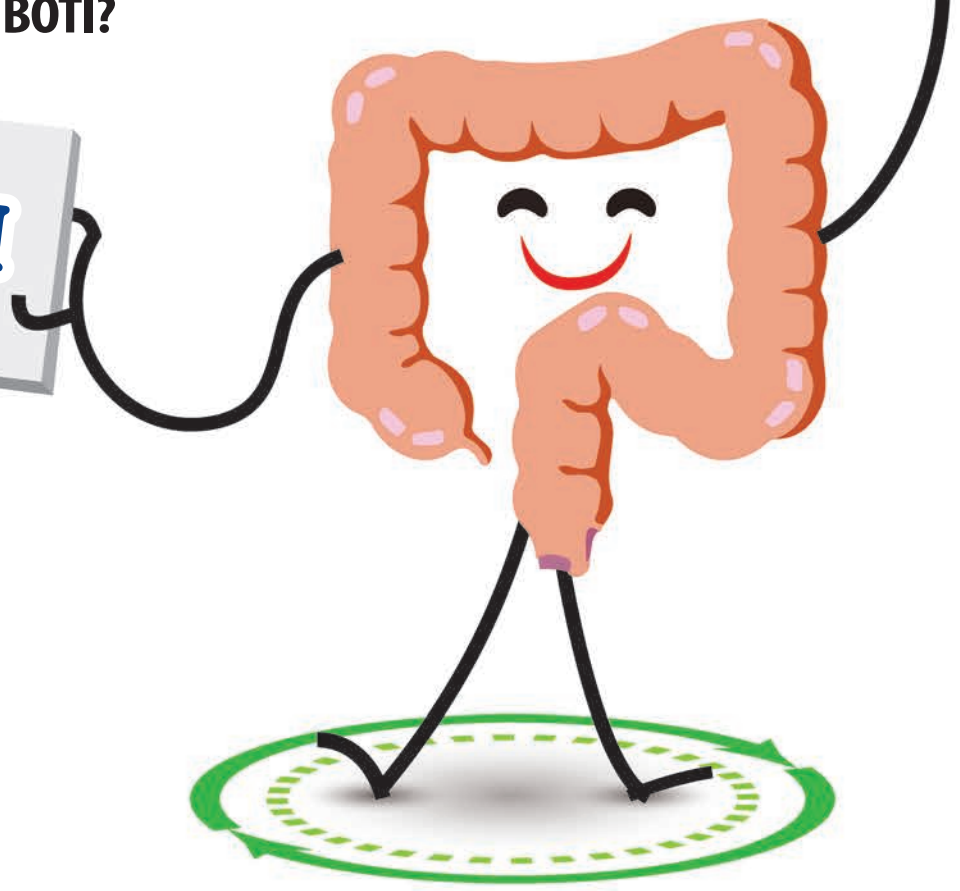
АБДОМІНАЛЬНИЙ БІЛЬ ТА СПАЗМ?

РОЗЛАДИ КИШЕЧНИКА?

ВІДЧУТТЯ ДИСКОМФОРТУ В ЖИВОТІ?

Аспазмін

Мебеверин 200 мг



— для лікування **болю та спазмів** при шлунково-кишкових захворюваннях

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аспазмін*

Склад: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду 200 мг. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. **Фармакодинаміка.** Мебеверин є міотропним спазмолітиком з вибірковою дією на гладкі м'язи травного тракту. Мебеверин усуває спазми без пригнічення нормальної моторики кишечнику. Оскільки ця дія не опосередкована автономною нервовою системою, типових антихолінергічних побічних ефектів немає.Фармакокінетика. Мебеверин швидко та повністю абсорбується після перорального застосування. Завдяки пролонгованому вивільненню препарату з капсули його можна приймати 2 рази на день. **Показання.** Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, розладів кишечнику і відчуття дискомфорту у ділянці кишечнику при синдромі подразненого кишечнику; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату.Застосування у період вагітності або годування груддю. Аспазмін не рекомендовано застосовувати у період вагітності у зв'язку з обмеженістю даних щодо застосування мебеверину вагітним.Невідомо, чи екскретується мебеверин або його метаболіти у грудне молоко, тому Аспазмін не слід застосовувати у період годування груддю.Клінічних даних щодо впливу препарату на чоловічу або жіночу фертильність немає. **Спосіб застосування та дози.** Капсули запивати достатньою кількістю води (не менше 100 мл). Не рекомендується розжовувати капсулу, оскільки покриття капсули забезпечує пролонговане вивільнення активної речовини. Дорослим та дітям віком від 10 років приймати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці та ввечері). Тривалість застосування не обмежена. Якщо пацієнт пропустив прийом однієї або більше доз, слід прийняти наступну дозу, як призначено. Пропущені дози не слід приймати додатково. Особливі групи пацієнтів. Досліджень щодо дозування для хворих літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не проводилося. Специфічного ризику для хворих літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не виявлено. Корекція дози для вищезазначених груп пацієнтів не є необхідною. **Побічні реакції. З боку шкіри і підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання.З боку імунної системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції). Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. ***Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем.**

РП МОЗ №UA/14482/01/01 від 15.07.2015

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Вітчизняний виробник

Доступна ціна

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению

Одним из наибольших достижений гастроэнтерологической науки за последнее десятилетие стала презентация 22 мая 2016 г. на 52-й Американской гастроэнтерологической неделе (г. Сан-Диего, США) Римских критериев IV. Согласно этому документу изменилась фундаментальная концепция функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), которая сегодня излагается как нарушение взаимодействия головного мозга и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Патогенез ФГИР основывается на нарушении связей по оси «головной мозг – ЖКТ», в том числе на уровне иммунной регуляции, в результате действия стрессоров. Понимание роли этой разнонаправленной оси в регуляции кишечной моторики, секреции, всасывания, микроциркуляции, местной иммунной защиты, пролиферации клеток дает возможность точечно влиять на ключевые патофизиологические механизмы ФГИР и целенаправленно применять современные медикаменты для их лечения, в частности для купирования симптомов наиболее распространенного функционального расстройства пищеварительного тракта – синдрома раздраженного кишечника (СРК).

В рамках научно-практической конференции «Современные аспекты рационального питания», которая состоялась 17-18 мая в Киеве, с докладом «Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению» выступила **руководитель гастроцентра клиники «Оберіг», доцент кафедры внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Галина Анатольевна Соловьева.**

– СРК – это патология, с которой часто сталкиваются врачи всех специальностей. Заболеваемость СРК в мире значительно отличается как между странами, так и в пределах одной страны. Согласно данным последнего метаанализа, который включал 80 исследований с участием 260960 человек, **распространенность СРК в мире составляла 11,2%** (Lacy B.E. et al., 2016). В соответствии с Римскими критериями IV диагностическим признаком СРК является рецидивирующая абдоминальная боль, которая беспокоит пациента не менее 1 дня в неделю на протяжении последних 3 мес и отвечает двум или более клиническим характеристикам: связана с актом дефекации, ассоциирована с изменением частоты дефекации или формы кала (Lacy B.E. et al., 2016).

СРК является полиэтиологическим заболеванием, что обусловливает сложность ведения таких пациентов, поскольку в каждом конкретном случае имеют место разные патогенетические факторы. Кроме того, в определенные периоды жизни человека действуют разные факторы, что продемонстрировано в мультифакториальной модели СРК. Так, в перинатальный период действуют факторы уязвимости (ранняя травма, генетические особенности и др.), в детстве – пусковые факторы (психологические и физические стрессоры), во взрослом возрасте – поддерживающие факторы в виде симптомозависимой тревоги (Mayer E.A. et al., 2001).

На протяжении последних лет представления о патофизиологической модели функциональных расстройств ЖКТ постоянно подвергаются изменениям и дополняются новыми данными. Еще несколько лет назад считалось, что в основе развития СРК лежит биопсихосоциальная модель, которая базируется на нарушении висцеральной чувствительности и моторики кишечника под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц (Drossman D.A., 2006). Сегодня эта концепция пересмотрена, поскольку в развитии СРК доказана роль воспаления, т. е. граница между функциональными расстройствами ЖКТ и органическими болезнями размыта, что свидетельствует о гетерогенности этого интестинального расстройства.

По-прежнему считается, что в основе патогенетического механизма СРК лежит висцеральная гиперчувствительность. Этот феномен индуцируется повышенной проницаемостью стенки кишечника, активацией ряда иммунокомпетентных клеток, выделением цитокинов и их воздействием на нервные клетки. Доказано, что у больных с функциональными расстройствами повышается экспрессия toll-подобных рецепторов, которые взаимодействуют с бактериальными клетками. При этом нарушается экспрессия белков плотных контактов, в частности протеина клаудина-3 (Шептулин А.А., Курбатова А.А., 2011). Это и обусловливает нарушение проницаемости стенки кишечника у пациентов с СРК. Взаимодействие toll-рецепторов и бактериальных клеток провоцирует синтез различных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли, интерферона и др.), которые стимулируют работу Т-хелперов-1 (Th1) и Т-хелперов-2 (Th2). Т-лимфоциты, в свою очередь, активируют синтез В-лимфоцитов, ИЛ-4 и ИЛ-13. В развитии СРК также участвуют гуморальные иммунные механизмы, в частности иммуноглобулины Е, синтезируемые В-лимфоцитами. Эти антитела реагируют с высокоспецифичными рецепторами тучных клеток. Последующее взаимодействие бактерий и синтезируемых иммунных комплексов сопровождается выбросом лейкотриенов, простагландинов и гистамина. Все эти процессы провоцируют развитие постоянно текущего воспаления, которое не выходит за «границы» клеточного уровня и не сопровождается макроскопическими изменениями. Несмотря на то что воспалительные механизмы в кишечнике при СРК не имеют макроскопического подтверждения, эти механизмы лежат в основе возникновения феномена периферической сенситизации – повышенной чувствительности ноцицепторов всех слоев кишечной стенки, которая заключается в их спонтанной активности, снижении порога возбуждения и повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям. Клиническими эквивалентами этого процесса являются гипералгезия – сильное болевое ощущение при легком болевом раздражении и аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей. Все раздражения, которые воспринимаются рецепторами кишечника, стимулируют генерацию нервных импульсов, для которых первой «остановкой» в центральной нервной системе являются задние рога спинного мозга. Здесь находятся глутаматные рецепторы, которые в результате постоянного раздражения начинают самостоятельно генерировать нервные импульсы. Этот феномен имеет название «синаптическая пластичность» – способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе постоянной активности, приводящая к длительной потенциации. Второй «остановкой» импульсов является головной мозг, где формируются очаги аномальной электрической активности, которые могут быть ответственными за развитие эмоциональных нарушений. Таким образом формируется патологическая активная система, составляющая основу хронического болевого синдрома.

СРК – это клинический диагноз, поэтому знание основных патогенетических звеньев синдрома и выявление их клинических эквивалентов у конкретного пациента позволяют верифицировать функциональный генез болезни. При диагностике СРК важно исключить все так называемые симптомы тревоги: немотивированное уменьшение массы тела, возникновение симптомов ночью, постоянная интенсивная абдоминальная боль как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ, появление симптомов в пожилом возрасте, колоректальный рак, целиакия, воспалительные заболевания кишечника в семейном анамнезе, а также лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия при физикальном обследовании. Пациенты с типичными проявлениями СРК при отсутствии симптомов тревоги обычно не нуждаются в проведении дополнительных исследований или же потребность в них минимальна. Но нужно учитывать, что некоторые симптомы СРК могут имитировать другие органические заболевания ЖКТ. Поэтому назначение дополнительных исследований при СРК должно быть индивидуализированным в соответствии с клиническими особенностями конкретного пациента. Настороженность врача должна возникнуть при обнаружении крови в кале (при отсутствии задокументированного наличия кровоточащего геморроя или анальных трещин), лейкоцитозе, анемии, повышенной скорости оседания эритроцитов, изменениях в биохимических показателях крови.

При ведении больных с СРК важно установить контакт между врачом и пациентом, что позволит максимально повысить комплайентность лечения. Необходимо рассказать пациенту о его болезни, объяснить взаимосвязь головного мозга и кишечника и роль структур центральной нервной системы в возникновении абдоминальной боли (Moayyedi P. et al., 2017). Следующий этап лечения – назначение индивидуальной диеты. Существует три основных вида диет, используемых при СРК: fodmap-ограниченная (с максимальным сокращением употребления ферментированных олиго-, ди-, моносахаридов), безглютеновая и функциональная.

В качестве фармакотерапии при СРК применяются пробиотики, невсасываемые антибиотики (у пациентов с СРК и диареей), спазмолитики. Эти группы препаратов имеют доказательную базу относительно эффективности при СРК. Что же касается использования пребиотиков, симбиотиков, антиперистальтических средств (лоперамида), то сегодня нет доказательств их эффективности в уменьшении выраженности общих симптомов СРК.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С целью анализа эффективности спазмолитика Аспазмин в лечении пациентов с СРК нами было проведено клиническое исследование, в котором приняли участие 125 пациентов с СРК, сопровождавшимся диареей или запором. Все больные были разделены на 4 группы. В 1-ю исследуемую группу был включен 41 пациент с СРК, сопровождавшимся диареей; в схему лечения этих больных входил препарат Аспазмин. Лечение пациентов 2-й группы с СРК, сопровождавшимся диареей (n=21), проводилось без спазмолитика. Пациентам 3-й группы (n=42), у которых диагностирован СРК, сопровождавшийся запором, назначали препарат Аспазмин, больные с аналогичным диагнозом 4-й группы (n=21) не получали данное спазмолитическое средство. Лечение пациентов с СРК 2-й и 4-й групп проводили согласно стандартным схемам для устранения диареи или запора соответственно. Динамику состояния пациентов оценивали по шкалам Likerta, GSRS, HADS. В результате было установлено, что у пациентов, которые принимали препарат Аспазмин, отмечалось более быстрое улучшение состояния. Это проявлялось значительным уменьшением выраженности или исчезновением абдоминальной боли и метеоризма.

Состояние всех пациентов также оценивали по шкале тревоги и депрессии (HADS). Примечательно, что даже при отсутствии в схеме лечения антидепрессантов или других противотревожных средств у пациентов, принимающих препарат Аспазмин, наблюдалось достоверное улучшение состояния по показателям тревоги и депрессии.

Диспептические жалобы пациентов оценивались по шкале GSRS. У пациентов 1-й и 3-й групп выявлена выраженная положительная динамика по сравнению с пациентами 2-й и 4-й групп, которые не принимали препарат Аспазмин. Применение спазмолитика также сопровождалось нормализацией состава микрофлоры кишечника за счет активации роста облигатной и угнетения условно-патогенной флоры, что, вероятно, связано с восстановлением функции ЖКТ. Побочные эффекты при использовании мебеверина в ходе исследования не были зафиксированы.

В качестве эмпирического лечения при СРК уже на протяжении нескольких десятилетий применяют спазмолитики, которые существенно снижают интенсивность абдоминальной боли и положительно влияют на качество жизни пациентов. **Следует уделить особое внимание отечественному лекарственному средству Аспазмин фармацевтической компании АО «Киевский витаминный завод».** Мебеверина гидрохлорид, входящий в состав препарата, является миотропным спазмолитиком, который действует исключительно на гладкие мышцы пищеварительного тракта. На фоне приема препарата Аспазмин за счет устранения спазма кишечника купируется болевой синдром без угнетения нормальной перистальтики ЖКТ. В сравнении с другими спазмолитиками этой фармакологической группы прием лекарственного средства Аспазмин не сопровождается возникновением типичных антихолинергических побочных эффектов.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют эффективность препарата Аспазмин для лечения пациентов с СРК, сопровождающимся диареей или запором. Это проявляется быстрым купированием абдоминальной боли, устранением запора или диареи и диспептических расстройств. Отмечена также положительная динамика психоэмоционального статуса пациентов. Все эффекты лекарственного средства Аспазмин существенно улучшают качество жизни пациентов с СРК, что дает возможность рекомендовать его для широкого применения у больных с разными формами СРК.

Подготовила ***Илона Цюпа***

M. Ahmed

Гострий холангіт: оновлені дані

Гострий холангіт (ГХ) є клінічним станом, спричиненим бактеріальним інфікуванням жовчовидільної системи, зазвичай після часткової чи повної обструкції жовчної протоки або внутрішньопечінкових проток.

Діагноз встановлюється на основі характерних клінічних симптомів та ознак інфекції, відхилень у лабораторних аналізах, які демонструють наявність інфекційного процесу та жовчної обструкції, змін візуалізаційних досліджень, що свідчать про непрохідність жовчних шляхів. Найважливішим аспектом ГХ є те, що в разі відповідного лікування це захворювання легко минає, але у випадку затримки терапії смертність може бути досить високою. Існують інші різновиди холангітів, що включають первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, пов'язаний з імуноглобуліном G4 аутоімунний холангіт, рецидивуючий піогенний холангіт. У цій статті розглянуто лише гострий бактеріальний холангіт, який також називають висхідним холангітом. Вказаний термін пов'язують з тим, що бактерії мігрують у загальну жовчну протоку з дванадцятипалої кишки. Крім того, може відбуватися транслокація бактерій до жовчних проток з портальної вени.

Етіологія

Обструкцію жовчовивідних шляхів зазвичай спричиняє холедохолітіаз. Іншими причинами можуть бути добро- чи злоякісні утворення жовчної протоки чи печінкових проток, рак підшлункової залози, аденома або рак великого дуоденального сосочка, пухлина чи метастази у воротах печінки, обструкція жовчного стента (унаслідок формування мікробної біоплівки, сладжу, рефлюксу харчової грудки з дванадцятипалої кишки), первинний склерозуючий холангіт, відкладення амілоїду в жовчовидільній системі, Синдром Міріцці (вклинення жовчного каменя в міхурову протоку чи шийку жовчного міхура – ЖМ), синдром Леммеля (періампулярний дивертикул, що зумовлює дистальну біліарну обструкцію, біліарна інвазія круглих (*Ascaris lumbricoides*) чи плоских (*Taenia saginata*) червів, холангіопатія при синдромі набутого імунодефіциту, стриктура жовчно-кишкового анастомозу. Іншими факторами ризику ГХ є холедохоцеле та вузька жовчна протока. Нещодавно повідомлялося про спалах холангіту внаслідок інфікування дуоденоскопа карбапенемрезистентними ентеробактеріями. Після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) ГХ може розвиватись у 0,5-2,4% випадків. Оскільки головна причина ГХ – холелітіаз, основними факторами ризику холангітів є такі ж, як і для останнього, зокрема вживання великої кількості жирів (тригліцеридів), сидячий спосіб життя, ожиріння, швидке схуднення. Зловживання алкоголем може призводити до цирозу печінки, який також опосередковує утворення жовчних каменів.

Епідеміологія

Поширеність холелітіазу серед різних етнічних груп відрізняється. Жовчні камені виявляють у 10-15% європеоїдної популяції США. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) частіше діагностується в корінних американців (60-70%) і американців іспанського походження, ніж в азіатів та афроамериканців. ГХ виникає в 6-9% осіб, госпіталізованих через ЖКХ. Холангіт однаково часто розвивається в чоловіків та жінок, середній вік осіб з цим захворюванням становить 50-60 років. У США щороку фіксується до 200 тис. випадків холангіту.

Патофізіологія

Важливим фактором у патогенезі холангіту є обструкція жовчовидільних шляхів. При току жовчі наявність у ній бактерій не є значущою, оскільки концентрація мікроорганізмів і внутрішньопротоковий тиск залишаються сталими. Також у нормі існують різні захисні механізми, що запобігають розвитку холангіту. Жовчні солі мають бактеріостатичні властивості, а жовчний епітелій секретує імуноглобулін (Ig) A та слиз, що протидіють адгезії мікробів. Купферівські клітини жовчного епітелію та тісні контакти між холангіоцитами запобігають перенесенню бактерій з гепатобіліарної системи в систему портальної вени. Нормальний тік жовчі вимиває будь-які мікроорганізми у дванадцятипалу кишку.

Сфінктер Одді, своєю чергою, протидіє переміщенню бактерій з дванадцятипалої кишки в жовчовидільну систему. Однак у разі обструкції жовчовидільних шляхів виникає застій жовчі, наростає внутрішньопротоковий тиск, розширюються тісні контакти між холангіоцитами, порушується функціонування купферівських клітин, зменшується продукція IgA. Тиск у холедоху відіграє важливу роль у патогенезі ГХ. Нормальні показники тиску в жовчних протоках становлять 7-14 см водного стовпчика. Якщо показник перевищує 25 см вод. ст., може виникати холангіовенозний та холангіолімфатичний рефлюкс, що призводить до бактеріємії та ендотоксинемії. Крім того, системне вивільнення прозапальних медіаторів на кшталт фактору некрозу пухлин (ФНП), розчинних рецепторів ФНП, інтерлейкіну (ІЛ) 1, 6 та 10 може поглиблювати гемодинамічні порушення.

Бактеріями, які найчастіше виділяють при ГХ, є коліформні організми. Вони включають *Escherichia coli* (25-50%), *Klebsiella* (15-20%), *Enterococcus* (10-20%) та *Enterobacter* (5-10%). Іноді анаероби, зокрема *Bacteroids fragilis* та *Clostridium perfringens*, також можуть спричиняти ГХ, особливо у хворих з попередніми хірургічними втручаннями на жовчній системі та в осіб похилого віку. Паразитарні інвазії (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus*, *Ascaris lumbricoides*) теж здатні призводити до холангіту.

Клінічні прояви

Клінічна картина залежить від тяжкості холангіту. Зазвичай у пацієнтів спостерігаються значна гарячка, яка утримується більше доби, біль у животі та жовтяниця (тріада Шарко чи печінкова лихоманка). Біль з'являється в правому верхньому квадранті живота та є здебільшого помірним. Якщо холангіт стає більш тяжким, виникають гіпотензія та сплутаність свідомості (пентада Рейнольдса). Тріада Шарко характеризується низькою чутливістю (26,4%) та високою специфічністю (95,9%). Хоча її поява свідчить про ГХ, вона не може бути діагностичним критерієм. Тріада Шарко спостерігається у 26,4-72,0% пацієнтів із ГХ.

Для покращення чутливості тріади Шарко були запропоновані критерії TG07 (2006). Вони включають:

A) клінічні: 1) анамнез хвороб жовчовидільної системи; 2) гарячку та/або біль; 3) жовтяницю; 4) біль у животі (правий верхній квадрант чи епігастрій);

B) лабораторні: 5) докази запальної відповіді; 6) порушення функції печінки;

C) візуалізаційні: 7) розширення жовчних проток чи докази наявності каменя, стриктури, стента.

Діагноз ГХ можна запідозрити в разі 2 та більше ознак групи A; точно встановити – за наявності тріади Шарко (2 + 3 + 4) чи 2 або більше ознак групи A в сполученні з усіма ознаками груп B та C.

Чутливість та специфічність цих критеріїв ГХ становила 82,6 та 79,8%. У 2012 р. вийшли нові рекомендації TG13, в яких критерії включали 1) системне запалення: A-1: гарячка (температура тіла >38 °C та/або озноб; A-2: лабораторні дані: докази запальної відповіді – рівень лейкоцитів $<4\times10^9$ чи $>10\times10^9$, C-реактивний білок (СРБ) ≥1 мг/дл; 2) холестаз: B-1: жовтяниця із загальним білірубіном ≥2 мг/дл; B-2: лабораторні дані: порушення функції печінки – лужна фосфатаза, гамма-глутаміл-транспептидаза, аспартат- і аланінамінотрансферази перевищують норму в 1,5 та більше разів; 3) візуалізаційні докази: C-1 – дилатація жовчних проток; C-2 – докази наявності каменя, стриктури, стента.

Діагноз можна запідозрити в разі наявності одного критерію групи A й одного критерію груп B або C. Точний діагноз встановлюється за наявності однієї ознаки з кожної групи. Чутливість діагностики за оновленими критеріями збільшилася до 91,8%, але специфічність залишилася без змін. Кількість хибнопозитивних діагнозів при застосуванні TG13 знизилася до 5,9% у порівнянні з використанням тріади Шарко (11,9%) та TG07 (15,5%).

При фізикальному обстеженні хворого з ГХ спостерігаються висока температура тіла, тахікардія, гіпотензія, жовтяниця, біль у правому верхньому квадранті живота чи чутливість в епігастрії, порушена розумова діяльність.

Тяжкість ГХ визначається двома факторами: відповіддю на первинне медикаментозне лікування та органною дисфункцією.

Ступінь I – ГХ помірної інтенсивності. У пацієнтів не виявлено жодної органної дисфункції, вони не відповідають критеріям ГХ середньої інтенсивності та добре реагують на первинне антибактеріальне лікування.

Ступінь II – ГХ середньої інтенсивності. У хворих не спостерігається жодна органна дисфункція, при цьому вони не відповідають на первинну антибіотикотерапію. Мають бути наявні будь-які два з п'яти станів: 1) лейкоцитоз ($>12\times10^9$/л) чи лейкопенія ($<4\times10^9$/л); 2) висока температура тіла (≥39 °C); 3) похилий вік (>75 років); 4) гіпербілірубінемія (загальний білірубін ≥5 мг/дл); 5) гіпоальбумінемія (<0,7 від нормального значення).

Ступінь III – тяжкий ГХ. Пацієнти не відповідають на первинне медикаментозне лікування та мають дисфункцію щонайменше одного/однієї з цих органів/систем: 1) серцево-судинна система: гіпотензія, що потребує інфузії допаміну ≥5 мкг/кг/хв чи норадреналіну в будь-якій дозі; 2) нервова система: порушення свідомості; 3) дихальна система: PaO_2/FiO_2 <300; 4) сечовидільна система: олігурія, креатинін сироватки >2 мг/дл; 5) печінка: міжнародне нормалізоване відношення >1,5; 6) система крові: кількість тромбоцитів $<100\times10^9$/л.

Якщо при ЕРХПГ виявляється гній, що виділяється з великого дуоденального сосочка, можна встановити діагноз гострого гнійного холангіту (ГГХ). Останній не завжди є синонімом тяжкого ГХ. Іноді у хворих з тяжким ГХ немає гною в жовчній протоці, а стан пацієнтів із ГГХ не є дуже тяжким. Тяжкий чи токсичний ГХ становить 5% усіх випадків холангіту.

Слід провести диференційний діагноз ГХ із гострим холециститом, цирозом печінки, гострим гепатитом, абсцесом печінки, септичним шоком будь-якої етіології, правобічним дивертикулітом, правобічним пієлонефритом.

Рецидивуючий ГХ виникає тоді, коли у внутрішньопечінкових протоках формується пігментний камінь, який призводить до утворення стриктури, зазвичай у латеральному сегменті лівої частки чи задньому сегменті правої частки. Вказаний стан також називають східним холангіогепатитом, оскільки він практично без винятку виникає в корінних жителів Південно-Східної Азії. Точний механізм цього різновиду ГХ невідомий, однак його пов'язують з недостатнім харчуванням, аскаридозом (*Ascaris lumbricoides*) та клонорхозом (*Clonorchis sinensis*). Транзиторна портальна бактеріємія зумовлює надходження бактерій (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomona*, *Proteus*, анаероби) в жовчовидільну систему, запускаючи хибне коло інфекції та каменеутворення. В 5% випадків цей стан спричиняє холангіокарциному.

Обстеження

Лабораторні обстеження повинні включати загальний розгорнутий аналіз крові, рівень швидкості осідання еритроцитів та СРБ, повний метаболічний профіль з оцінкою функції печінки та нирок, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення. Слід якомога раніше провести посів крові. Рекомендації TG13 радять отримати зразок жовчі під час процедури дренування. Посів жовчі позитивний у 59-93% випадків ГХ.

Візуалізаційні тести можуть включати ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, звичайну чи спіральну комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ), ендоскопічне УЗД (ЕУЗД). КТ без контрасту є більш чутливим, ніж абдомінальне УЗД, у виявленні каменів загальної жовчної протоки. Серед цих методів найбільш чутливими є МРХПГ (точність діагностики холедохолітіазу – 82,2%) та ЕУЗД (96,9%). За допомогою зазначених методів можна встановити рівень та причину обструкції жовчовивідних шляхів. Трансабдомінальне УЗД дозволяє виявляти холедохолітіаз у 30% випадків, КТ – у 42%. Хоча МРХПГ все частіше використовується при ГХ, її чутливість у виявленні каменів <6 мм у діаметрі низька.

Лікування

Пацієнти з холангітом потребують стаціонарного лікування, оскільки цей стан є невідкладним. Першочергово слід провести реанімаційні заходи (якщо потрібно). Оскільки холангіт виникає внаслідок поєднання інфікування та обструкції жовчовидільної системи, слід одночасно лікувати обидва ці процеси, якомога швидше почавши внутрішньовенну інфузійну терапію та введення антибіотиків. Для корекції коагулопатії

може знадобитися свіжозаморожена плазма чи вітамін К. Вибір антибіотика залежить від багатьох факторів, у т. ч. функції нирок та печінки пацієнта, алергії на ліки, коморбідних станів, підозри на госпітальну чи негоспітальну інфекцію, ступеня тяжкості процесу. Спектр дії емпірично підібраних антибіотиків має включати і грамнегативні, і анаеробні мікроорганізми. Препаратами первинного вибору є піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат, цефтріаксон + метронідазол чи ампіцилін/сульбактам. Якщо пацієнт чутливий до пеніциліну, вдалими варіантами можуть бути ципрофлоксацин + метронідазол, карбапенеми чи гентаміцин + метронідазол. Надалі антибіотикотерапію варто переглядати та пристосовувати залежно від результатів посіву крові. Культура крові позитивна у 21-71% випадків ГХ. Дозу антибіотика потрібно відкоригувати відповідно до функції печінки та нирок. Антибіотикотерапію слід продовжувати протягом 7-10 діб.

Через високий внутрішньопротоковий тиск секреція антибіотиків у жовч порушена. Тому наступним терапевтичним кроком є дренування жовчовидільної системи. Найкраще це робити за допомогою ЕРХПГ. Після виявлення причини обструкції варто провести відповідне втручання. Наприклад, при холедохолітіазі необхідні сфінктеротомія та видалення каменя з/без встановлення транспапілярного біліарного стента. У разі коагулопатій чи прийому антитромбоцитарних препаратів у пацієнта є підвищений ризик кровотечі при біліарній сфінктеротомії. У цих випадках слід розмістити тимчасовий жовчний стент без сфінктеротомії. При стриктурі жовчовидільних шляхів транспапілярний жовчний стент має забезпечувати адекватне дренування. Якщо внаслідок утворення слизу та бактеріальної біоплівки стент блокується, необхідно видалити його та встановити новий.

Інші способи біліарного дренування включають ендоскопічне назобіліарне дренування (ЕНБД) за допомогою назобіліарного катетера, черезшкірне транспечінкове біліарне дренування (ЧТБД), дренування під контролем ЕУЗД та відкрите хірургічне дренування (встановлення Т-трубки після лапаротомії).

У клінічній практиці ЕНБД проводиться набагато рідше, ніж встановлення жовчного стента. Переваги ЕНБД: у разі невідомої локалізації стриктури можна зробити повторну холангіограму, густий гній чи гнійна жовч видаляються більш ефективно, при забиванні катетера можливе його промивання, аспірат жовчі може бути використаний для бактеріологічного дослідження, не потрібна додаткова сфінктеротомія. Недоліками є незручність катетера для пацієнта, а також те, що хворий з порушеннями свідомості може легко його висмикнути.

ЧТБД зазвичай виконується в разі невдачі ЕНБД чи за наявності множинних супутніх патологій, що роблять хворого непридатним для ЕНБД. При ЧТБД немає потреби у внутрішньовенній седації чи анестезії. До недоліків належать: дискомфорт пацієнта, подовжена тривалість госпіталізації, ризик біліарного перитоніту, внутрішньоперитонеальних кровотеч та сепсису. ЧТБД протипоказане пацієнтам з асцитом, коагулопатіями, обструкціями внутрішньопечінкових жовчних шляхів.

Біліарне дренування під контролем ЕУЗД може проводитися, якщо ЕРХПГ неуспішна внаслідок ампулярної обструкції, обструкції виходу з шлунка, хірургічно зміненої анатомії травної системи (операція Roux-en-Y, шунтування шлунка тощо). Важливо, щоб було відсутнє розширення внутрішньопечінкових жовчних шляхів. На третинній ланці медичної допомоги можлива невідкладна холедоходуоденостомія під контролем ЕУЗД з встановленням покритого металевого стента.

Хірургічне дренування залишають у резерві для тих випадків, коли інші способи протипоказані або зазнали невдачі. На сьогодні таке втручання проводиться рідко через високу смертність (20-60%). Для зменшення часу операції рекомендується холедохотомія з встановленням дренажної Т-трубки без холедохолітотомії. Лапароскопічна холедохотомія з видаленням каменя проводиться в разі невдачі ендоскопічного видалення каменя загальної жовчної протоки.

У пацієнтів з хірургічно зміненою анатомією (анастомоз Roux-en-Y, гепатоєюностомія) ЕРХПГ за допомогою балонного ентероскопа з біліарним дренуванням має мінливу частоту успіху: 40-95%.

Терміни біліарного дренування: при I ступені слід провести дренування через 24-48 год після появи симптомів, при ступені II, III чи тяжкому ГХ – невідкладно. Пацієнтам із ЖКХ після ендоскопічного лікування ГХ рекомендована лапароскопічна холецистектомія. Протягом останніх кількох декад були описані різноманітні техніки безпечного проведення цієї операції.

Лікування рецидивуючого піогенного холангіту (східного холангіогепатиту) потребує участі мультидисциплінарної команди (ендоскопіст, інтервенційний рентгенолог, хірург). Первинна терапія передбачає введення внутрішньовенних рідин та антибіотиків, ендоскопічне лікування з дилатацією стриктури, видалення каменя та розміщення стента для дренування чи ЧТБД у разі невдачі ЕРХПГ. При локалізованому процесі застосовується сегментарна резекція печінки. У разі дифузного захворювання та термінальних стадій хвороби печінки може проводитися ортотопічна трансплантація печінки.

Прогноз

Прогноз залежить від вчасності біліарного дренування, призначення антибіотиків, коморбідних станів пацієнта. Раннє біліарне дренування призводить до швидкого клінічного покращення, а в разі затягування цієї процедури стан пацієнтів швидко погіршується і можлива смерть. Загальна смертність від ГХ після біліарного дренування становить менше 10%. У пре-ЕРХПГ еру тяжкий ГХ асоціювався зі смертністю більше половини хворих. Невідкладна хірургія при тяжкому ГХ супроводжується підвищеними показниками смертності – близько 30%. Поганими прогностичними факторами при ГХ є похилий вік, значна гарячка, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія. Прогноз є поганим і для осіб з цирозом, злоякісними пухлинами, абсцесом печінки та коагулопатіями. Високий рівень сироваткового креатиніну до проведення дренування асоціюється з підвищенням смертності. Нещодавнє дослідження показало, що сироватковий рівень ІЛ-7 <6,0 та рівень прокальцитоніну >0,5 також супроводжується зростанням кількості летальних випадків.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Ahmed M. Acute cholangitis – an update.
World J Gastrointest Pathophysiol. 2018 Feb 15; 9(1): 1-7.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

X Український гастроентерологічний тиждень

27-28 вересня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.

Науковий керівник – директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

Програмні питання

• Епідеміологія захворювань органів травлення
• Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
• Новітні технології хірургічного лікування (у тому числі мініінвазивного) патології органів травлення
• Дитяча гастроентерологія
• Нутриціологія та лікувальне харчування
• Поліморбідна гастроентерологічна патологія

Оргкомітет

В.І. Діденко
E-mail: vladdidenko23@gmail.com
Тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60

Н.Г. Гравіровська
E-mail: gastro.grav@gmail.com
Тел.: +380 (50)134-92-54; +380 (98) 828-45-47

Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів[1-3]
- потенціювання протизапальної терапії[4]

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ2012

Розкриваючи силу рослин

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. **2 -** Кравченко Н.Ф. Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. **3 -** Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем, педиатрия, 2(42): 124-129. **4 -** Дудар І.О., Лобода О.М.,Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Трава золототисячнику

Корінь любистку

Листя розмарину

Современные подходы к лечению кристаллурии: взгляд эксперта

Кристаллурия представляет собой повышенное содержание в моче кристаллических солевых остатков биологически активных кислот (мочевой, щавелевой, угольной, фосфорной и др.). Кристаллические частицы накапливаются в почечных лоханках и оседают на внутренних стенках мочевыводящих путей, что в сочетании с другими неблагоприятными факторами приводит к постепенному развитию мочекаменной болезни (МКБ).

На вопросы нашего корреспондента, посвященные ведению пациентов с кристаллурией, ответил **заведующий отделом мочекаменной болезни ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Василий Васильевич Черненко**.

? Термин «кристаллурия» часто упоминается в литературе при описании патогенеза МКБ. Однако причины и виды этого состояния, как правило, рассматриваются недостаточно детально. Расскажите, пожалуйста, об этиологии и патогенезе кристаллурии.

– Чтобы развилась МКБ, в организме должны длительное время сохраняться определенные условия. Кристаллурия как раз и представляет собой состояние, которое создает необходимые условия для камнеобразования в почках. Важным патогенетическим фактором, определяющим тип кристаллурии, является pH мочи. Так, при выделении кристаллов солей мочевой кислоты у пациентов наблюдается снижение pH мочи, а при фосфатной кристаллурии – повышение. Однако образование микрочастиц в почках не всегда сопряжено с повышением/снижением pH мочи. Причиной кристаллурии могут быть дисфункция почек, мочевого пузыря, нарушение абсорбции микроэлементов в желудочно-кишечном тракте. Наиболее распространенными видами данного состояния являются фосфатная, уратная и кальций-оксалатная кристаллурия.

? Какие заболевания предрасполагают к развитию кристаллурии?

– Кальций-оксалатная кристаллурия чаще наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. К ним относят болезнь Крона, колиты, энтериты. На фоне этих болезней в кишечнике происходит нарушение абсорбции солей кальция и щавелевой кислоты. Гиперабсорбция кальция в кишечнике обусловливает его повышенное выделение с мочой и, следовательно, создает условия для развития кристаллурии, а в дальнейшем – МКБ. Аналогичная ситуация возникает при гиперабсорбции солей щавелевой кислоты, т. е. создаются благоприятные условия для образования кристаллов оксалатов.

При таком патологическом состоянии, как подагра, происходит повышение содержания солей мочевой кислоты в крови. Как следствие, развивается повышенное выделение солей мочевой кислоты с мочой.

У пациентов с онкологическими заболеваниями, которые получают курс химиотерапии, интенсифицируются процессы распада белка. Основным продуктом распада последнего является уже упомянутая мочевая кислота. Таким образом, повышение концентрации солей мочевой кислоты вследствие химиотерапии также может приводить к развитию уратной кристаллурии.

При хронических воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей создаются благоприятные условия для возникновения фосфатной кристаллурии и фосфорно-кислого уролитиаза. В данном случае основным патогенетическим фактором развития кристаллурии выступает присоединение бактериальной инфекции.

? Есть ли возрастные особенности течения данного состояния?

– Кристаллурия может возникать как у детей, так и у взрослых, а также в гериатрической популяции. С возрастом вероятность развития кристаллурии увеличивается, что связано с повышением токсической нагрузки на организм (нерациональное питание, употребление алкоголя, курение) и развитием коморбидных состояний, оказывающих влияние на метаболические процессы. Для детского возраста характерны выделение кристаллов солей кальция либо солей мочевой кислоты, т. е. оксалатная или уратная кристаллурия. Чаще всего это связано с рационом ребенка, например частым употреблением шоколада. Коррекция питания, как правило, позволяет эффективно устранить кристаллурию.

Существует также редкий наследственный тип указанного состояния, который может проявляться как у детей, так и взрослых пациентов молодого возраста,– цистинурия. В основе заболевания лежит нарушение транспорта цистина в слизистой оболочке тонкой кишки и в почечных канальцах. При микроскопии в моче таких больных выявляют кристаллы цистина, а при хроматографическом исследовании – признаки аминоацидурии.

? Какой должна быть тактика врача при выявлении кристаллурии?

– В первую очередь необходимо выяснить, какому виду кристаллурии подвержен пациент, поскольку методы лечения различных видов данной патологии существенно отличаются. При уратной кристаллурии рекомендуют повышать pH мочи, поскольку соли мочевой кислоты способны выпадать в осадок только в кислой среде. При фосфатной кристаллурии, напротив, советуют снижать pH мочи. У пациентов с цистинурией, относительно редким наследственным видом кристаллурии, рекомендуют повышать pH мочи. Более сложную клиническую проблему представляет собой лечение кальций-оксалатной кристаллурии. pH мочи у таких больных, как правило, находится в пределах нормы и не может служить ориентиром для выбора лечения. Оптимальная терапевтическая тактика при кальций-оксалатной кристаллурии основана на выяснении патогенетических механизмов ее развития. Если речь идет об абсорбтивной кристаллурии, т. е. вызванной повышением абсорбции кальция в кишечнике, то больному рекомендуют обильное питье и диету с ограничением употребления продуктов, содержащих большое количество кальция (молочные продукты, кофе, какао, бобовые, шоколад). Если у пациента наблюдается резорбтивный тип кальций-оксалатной кристаллурии, то необходимо оценить соотношение оксалатов и фосфатов в моче. При превалировании в составе мочи оксалатов поступление кальция в организм ограничивать не следует. Напротив, пациент с резорбтивной оксалатурией должен потреблять достаточное количество данного микроэлемента, поскольку последний связывает оксалаты в кишечнике и приводит к снижению указанного состояния. У больных с преобладанием солей кальция в моче и резорбтивным типом кальций-оксалатной кристаллурии необходимо ограничить поступление кальция в организм с помощью диетотерапии.

Эффективными при влиянии на pH мочи являются цитратная терапия, назначение молочно-растительной диеты, употребление лимонов, клюквы, щелочной минеральной воды.

Таким образом, важные компоненты лечения кристаллурии – витаминотерапия и диетотерапия. Уменьшение концентрации мочи является обязательным условием эффективной терапии кристаллурии любого типа, а достичь последнего позволяет избыточное употребление жидкости.

? Какие терапевтические подходы используются для лечения указанного состояния?

– Как было отмечено, одним из важных методов лечения кристаллурии является коррекция pH мочи. С этой целью применяют фитотерапевтические препараты, цитратную терапию, коррекцию диеты, употребляют лимоны, клюкву, минеральную воду. При любом виде кристаллурии крайне важно также увеличить диурез, поскольку это позволяет снизить концентрацию солей в моче и предотвратить образование кристаллов. Для повышения диуреза используются соответствующие медикаментозные и фитопрепараты, обладающие диуретическим эффектом, больному показано увеличить употребление жидкости (≥2 л в сутки).

Лечение пациента с кристаллурией рекомендуется начинать с наиболее мягких методов воздействия. К ним относятся диетотерапия и назначение растительных препаратов. В настоящее время растительные лекарственные средства, в частности Канефрон Н, получили заслуженное признание врачей и пациентов. Растительные компоненты Канефрона Н – трава золототысячника, корень любистка и листья розмарина – в комплексе обладают спазмолитическим, противомикробным и нефропротекторным (антипротеинурическим) действием. Существенными преимуществами Канефрона Н являются его полифункциональность и возможность длительного применения как в качестве монопрофилактики, так и в составе комплексной терапии.

Как уже упоминалось, ключевую роль в терапии любой кристаллурии играет повышение диуреза. Канефрон Н обладает диуретическим эффектом за счет повышения кровотока в паренхиме почки. В наших научных работах было также продемонстрировано, что применение Канефрона Н приводит к нормализации pH мочи. Кроме того, за счет спазмолитического и противовоспалительного действия Канефрона Н у пациентов с кристаллурией и уролитиазом, получающих этот препарат, наблюдается снижение интенсивности болевого синдрома. Данное средство обладает высоким профилем безопасности, практически не вызывает побочных эффектов.

? Какие преимущества Канефрона Н выделяют его среди других препаратов для лечения пациентов с кристаллурией?

– Следует отметить, что в традиционной медицине для лечения уролитиаза издавна применялись растительные средства. Проблема в том, что до внедрения стандартов доказательной медицины действие различных лекарственных растений не поддавалось необходимой проверке в клинических исследованиях, что ставило под вопрос эффективность их применения. Важно также помнить, что содержание активных компонентов в фитопрепаратах зависит от условий роста (температуры, влажности, состава почвы), методов сбора, хранения и обработки лекарственных растений. Если указанные этапы надлежащим образом не стандартизированы, то нельзя быть уверенным в эффективности проводимой фитотерапии. Препарат Канефрон Н доступен на рынке Украины уже более 10 лет и продемонстрировал свою эффективность как в реальной практике, так и в клинических исследованиях. Компоненты препарата выращиваются в Испании и проходят тестирование на предмет наличия необходимого уровня активных составляющих. Канефрон Н применяется как для профилактики уролитиаза, так и после удаления камней – для предотвращения рецидива.

В отделении мочекаменной болезни ГУ «Институт урологии НАМН Украины» широко используют Канефрон Н, поскольку он обладает хорошим диуретическим эффектом, нормализует кислотность мочи, оказывает противовоспалительное, спазмолитическое действие. Выводя соли из организма вместе с мочой, Канефрон Н тем самым препятствует развитию рецидивов. Мы давно назначаем этот препарат в составе комплексного лечения: противовоспалительная терапия, средства для коррекции pH, минеральные воды и фитопрепарат Канефрон Н. Результаты прекрасные: если без указанного лечения рецидивы появляются в 60-70% случаев, то при правильной терапии этот показатель снижается до 8-9%.

? В каких случаях пациента следует направить к узкому специалисту (урологу), а в каких – можно лечить самостоятельно?

– Кристаллурия может быть выявлена как педиатром, так и врачом общего профиля, поскольку наблюдается у пациентов любого возраста. Насторожить внимание семейного врача должна кристаллурия, сопровождающаяся признаками хронического пиелонефрита. В таком случае необходимо отправить пациента к урологу. К помощи узкого специалиста следует прибегнуть также в тех случаях, когда кристаллурия не поддается коррекции с помощью изменения образа жизни, диетотерапии и назначения фитопрепаратов. Неэффективность методов первой линии может быть обусловлена аномалиями строения почек либо нейрогенной патологией мочевого пузыря, которые приводят к образованию и накоплению кристаллических частиц в мочевыводящих путях.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

J. Pannek, J. Wollner

Лечение инфекций мочевыводящих путей у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем: проблемы и решения

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из самых распространенных заболеваний у лиц с нейрогенной дисфункцией нижних отделов мочевых путей (НДНМП). Примерно 1 из 5 пациентов с НДНМП страдает от рецидивирующих ИМП, которые ассоциированы с высокой заболеваемостью, смертностью и оказывают значительное влияние на качество жизни.

ИМП являются основной причиной развития септицемии у пациентов с повреждением спинного мозга и сопровождаются устойчивым увеличением смертности. Кроме того, клинически проявляющиеся ИМП оказывают негативное влияние на пациентов, поэтому провоцируют снижение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Поскольку ИМП часто рецидивируют, а бактериальные штаммы становятся все более резистентными к антибиотикотерапии, ИМП представляют собой клинически значимую проблему как для пациентов, так и для персонала, ухаживающего за больными.

Увеличение риска возникновения ИМП у лиц с НДНМП обусловлено различными причинами. В частности, факторами риска ИМП считаются нарушения накопительной и эвакуаторной функции мочевого пузыря, возникающие либо вследствие его собственной дисфункции (например, гиперактивности детрузора), либо – применения некоторых методик лечения (полостных катетеров, прерывистой катетеризации). Кроме того, морфологические причины, такие как конкременты или инородные тела мочевого пузыря, увеличение количества остаточной мочи, также способствуют развитию ИМП.

Таким образом, контроль над ИМП у лиц с НДНМП заключается в оптимизации лечения мочевого пузыря и элиминации источников инфекции, таких как конкременты или инородные тела. К сожалению, несмотря на эти меры, рецидивы ИМП возникают достаточно часто у большого количества инфицированных пациентов. Поэтому разработаны различные превентивные и протективные мероприятия, но до сих пор не существует метода профилактики, эффективность которого была бы подтверждена данными доказательной медицины. Как следствие, в настоящее время применяются разнообразные способы профилактики ИМП. В данном обзоре мы стремимся кратко изложить современные стратегии лечения и профилактики ИМП, их недостатки, а также рассмотреть возможные новые способы.

Определение ИМП

Определение ИМП имеет первостепенное значение, т. к. широкое распространение получило следующее мнение: лечить следует только клинически проявляющиеся ИМП, тогда как бактериурия не является показанием для терапии. Фактически определение ИМП у лиц с НДНМП не отличается от такового у лиц без НДНМП. В соответствии с положениями недавно опубликованных руководств ИМП определяются как сочетание бактериурии, лейкоцитурии и клинических симптомов. К сожалению, вследствие наличия основного неврологического расстройства симптомы ИМП не так легко заметить, т. к. сенсорные функции нижних отделов мочевыводящих путей часто ухудшаются. Следовательно, положения, разработанные Международным обществом поражения спинного мозга (International Spinal Cord Injury Society) для определения ИМП, значительно облегчают оценку и регистрацию признаков и симптомов заболевания в данной группе пациентов. В отношении анализа мочи: изолированное использование тест-полосок оказалось недостаточно чувствительным и специфичным. Таким образом, культуральный анализ мочи является обязательным, а для оценки лейкоцитурии следует прибегнуть к определению активности лейкоцитарной эстеразы или выполнить микроскопическое исследование мочи. В отношении количественной оценки: отсутствуют пограничные значения, подтвержденные данными доказательной медицины. Наиболее часто используются следующие пограничные значения значимой бактериурии: $>10^2$ КОЕ/мл, если образец мочи получен в ходе катетеризации, $>10^4$ КОЕ/мл для асептического образца, для надлобкового аспирата – любая обнаруживаемая концентрация бактерий. В отношении лейкоцитурии: часто в качестве пограничного значения используется значение 100 лейкоцитов/мл. Поскольку лечить следует только ИМП, скрининг мочи для диагностики бессимптомной бактериурии не рекомендуется.

Лечение ИМП

Многочисленные рекомендации подчеркивают, что бессимптомную бактериурию лечить не следует. Клинические проявления ИМП у больных с НДНМП могут значительно отличаться от таковых у пациентов без нейрогенной дисфункции. Как правило, такие типичные симптомы, как дизурия, боль, частое мочеиспускание, отсутствуют. Классические симптомы включают недержание, увеличение спастичности, снижение емкости мочевого пузыря, недомогание, лихорадку, автономную дисрегуляцию. Если диагноз ИМП подтвержден, то, в соответствии с широко распространенным мнением, следует назначить антибиотики узкого спектра действия; если возможно, то настолько кратковременно, насколько это клинически безопасно. Как следует из определения, ИМП у лиц с НДНМП считаются осложненными, поэтому однократный прием антибиотика или кратковременный (1-3 дня) курс антибиотикотерапии не рекомендуется. Основываясь на данных метаанализа, при ИМП без лихорадки рекомендована 7-10-дневная терапия, пациентам с лихорадкой – 14-дневная. Кроме того, если инфекция распространилась в паренхиму органов (пиелонефрит, простатит), то длительность лечения необходимо увеличить. Больным с установленными на длительный термин полостными катетерами после завершения курса лечения следует заменить катетер. Бактериальные штаммы, вызывающие ИМП у пациентов с НДНМП, и показатели антибиотикорезистентности этих штаммов часто отличаются от подобных у пациентов с неосложненными ИМП, поэтому лечение следует начинать только после получения результатов бактериологического исследования мочи. Это необходимо для подбора подходящего антибактериального препарата и предупреждения развития бактериальной резистентности.

У пациентов с неосложненным циститом и минимальными клиническими проявлениями ИМП наиболее предпочтительным препаратом является нитрофурантоин (при наличии чувствительности к нему) вследствие низкой к нему резистентности и незначительного влияния на кишечную флору. В случае тяжелого течения инфекции, когда необходимо незамедлительное лечение, рекомендуется терапия фторхинолонами. Как правило, даже пациентам с фебрильными ИМП достаточно монотерапии. Не зафиксированы значимые различия в эффективности лечения одним действующим веществом по сравнению с двойной терапией. У стационарных больных с тяжелым течением инфекции при подозрении на инфицирование метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) препаратом выбора является ванкомицин. Обеспечить надлежащее лечение пациентов, инфицированных MRSA, в амбулаторных условиях можно при помощи триметоприм-сульфаметоксазола.

Если ИМП персистируют, несмотря на соответствующее лечение, факторами, потенциально поддерживающими их существование, являются, например, конкременты мочевого пузыря и почек, увеличение количества остаточной мочи или образование абсцесса – их необходимо диагностировать и лечить.

Анализ стратегий терапии ИМП, использующихся в центрах реабилитации после повреждений спинного мозга, продемонстрировал, что даже в специализированных отделениях лечение по поводу бессимптомной бактериурии назначалось в >50% учреждений, если количество бактерий и лейкоцитов казалось значительным. Таким образом, чрезмерно интенсивное лечение, вероятно, продолжает проводиться даже в экспертных центрах, что сопряжено с высоким риском селекции полирезистентных бактерий.

Профилактика ИМП

По сравнению с лечением ИМП, стратегия профилактики ИМП гораздо менее четкая: в настоящее время рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, отсутствуют. Недостаток успешных профилактических мер в отношении ИМП обусловлен множеством факторов, связанных с их патогенезом. Помимо нарушения функций мочевого пузыря и морфологических причин, например, конкрементов, искусственные методики опорожнения мочевого пузыря считаются основными предикторами возникновения клинически проявляющихся ИМП у больных с НДНМП, тогда как особенности больного и характеристики травмы не имеют особого значения. Анализ данных 1104 пациентов с хроническим (>1 года) повреждением спинного мозга продемонстрировал, что метод опорожнения мочевого пузыря являлся значимым предиктором ($p<0,049$) развития и рецидива ИМП. Вероятность возникновения рецидива ИМП у пациентов с трансуретральным полостным катетером возрастала в 5 раз, а частота ИМП в 10 раз превышала показатель пациентов, испускающих мочу самостоятельно. Кроме того, у больных, пользующихся прерывистой или надлобковой катетеризацией, а также практикующих рефлекторное мочеиспускание после триггерного воздействия, риск ИМП возрастает достоверно, но менее значимо. Вдобавок повреждение спинного мозга индуцирует возникновение синдрома иммунодефицита, достаточного для развития клинически значимых инфекций у таких пациентов.

В настоящее время возможно эффективно повлиять только на незначительную часть первопричин, вызывающих ИМП. Поэтому если удалось оптимизировать лечение мочевого пузыря и ликвидировать морфологические причины ИМП, для профилактики прибегают к медицинским вмешательствам.

Антибиотикопрофилактика

Для пациентов с НДНМП характерны хроническая бактериурия и рецидивы ИМП. В зависимости от основной причины заболевания и лечения мочевого пузыря, хроническая бактериурия может быть неизбежной. Поэтому необходимо информировать пациентов и врачей о том, что лечение бессимптомной бактериурии не является целесообразным у таких пациентов – данная информация является важным первым шагом в концепции эффективной профилактики ИМП. Рутинная антибиотикопрофилактика не рекомендуется, т. к. обусловлена недостаточной эффективностью и ростом бактериальной резистентности. Современные научные данные не поддерживают рутинную антибиотикопрофилактику у пациентов с НДНМП, обусловленной повреждением спинного мозга. Доказательства, поддерживающие антибиотикопрофилактику с целью предупреждения клинически проявляющихся ИМП у пациентов, пользующихся прерывистой катетеризацией, также отсутствуют. Недавний метаанализ продемонстрировал, что антибиотикопрофилактика не предупреждает возникновение ИМП, но сопровождается двукратным увеличением резистентности к антибиотикам. Поэтому рутинная антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

Недавно были получены многообещающие результаты еженедельного перорального циклического приема антибиотиков. Этот режим предполагал поочередное введение одного из двух антибиотиков один раз в неделю на протяжении не менее 2 лет. Зафиксировано достоверное снижение распространенности ИМП с 9,4 эпизода на пациенто-год перед вмешательством до 1,8 эпизода на пациенто-год после него. Тяжелые нежелательные реакции или новые случаи колонизации полирезистентными бактериями зарегистрированы не были. Если данные результаты будут подтверждены в других группах пациентов, то еженедельный пероральный циклический прием антибиотиков может стать обоснованным способом профилактики.

Периинтервенционная профилактика при инвазивных урологических процедурах

Пациенты с НДНМП нуждаются в регулярных уродинамических исследованиях для контроля функции нижних отделов мочевыводящего тракта (например, видеоуродинамическое исследование). Также часто возникает потребность в эндоскопических исследованиях (инъекции онаботулотоксина, литотрипсия конкрементов мочевого пузыря, цистоскопия). Пациенты с хронической бессимптомной бактериурией подвержены риску развития бактериемии и последующей септицемии. К сожалению, данные, на основе которых можно было бы сформулировать рекомендации, достаточно скудны. В пилотном исследовании не зафиксированы различия между однократным приемом антибиотика и 3-5-дневным курсом антибиотикотерапии перед проведением исследования. Авторы пришли к выводу, что однократный прием антибиотика перед исследованием является эффективным и безопасным в данной группе пациентов. В отношении уродинамических исследований, которые являются менее инвазивными по сравнению с хирургическими вмешательствами, продолжается активная дискуссия. Во многих недавних исследованиях рутинная профилактика не рекомендовалось, но периинтервенционная профилактика может оказаться необходимой в некоторых подгруппах больных, имеющих дополнительные факторы риска, например, везико-ренальный рефлюкс, ранее перенесенные симптоматические ИМП после проведения уродинамического исследования, иммуносупрессия.

Профилактика без антибиотиков

Фитотерапия

Экстракт клюквы широко используется для профилактики ИМП. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании ни таблетки клюквы, ни метенамина гиппурат не оказались эффективными средствами профилактики ИМП у пациентов с повреждением спинного мозга. Однако период наблюдения в данном исследовании составил всего 6 месяцев, т. е. был достаточно небольшим. Кроме того, в исследование включались пациенты с ИМП, независимо от причин, вызвавших бактериурию. Учитывая тот факт, что проантоцианидины клюквы обладают антиадгезивной активностью по отношению к уропатогенной *Escherichia coli*, имеющей Р-фимбрии, эффективность продуктов, содержащих клюкву, может отличаться среди различных бактерий, но исследования, оценивающие эту гипотезу, еще не проводились.

Другие лекарственные средства, использующиеся в качестве фитотерапии, например, комбинация настурции и хрена обыкновенного или экстракта толокнянки обыкновенной, продемонстрировали многообещающие результаты у пациентов с неосложненными ИМП, но не подвергались систематической оценке у больных с НДНМП.

Закисление мочи

Что касается закисления мочи, то доказательства его эффективности немногочисленны. Проведено всего одно исследование, которое имело важный методологический недостаток: L-метионин (препарат, наиболее часто используемый для закисления мочи) может провоцировать увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, что является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

D-манноза

D-манноза представляет собой сахар, который экскретируется в мочу и связывается с фимбриями бактерий. В недавнем исследовании продемонстрировано, что ее назначение 22 пациентам с рассеянным склерозом и НДНМП является безопасным, а первые данные в отношении ее эффективности оказались весьма многообещающими. Однако для подтверждения результативности данного средства необходимы дальнейшие исследования.

Пробиотики

Пробиотики, особенно *Lactobacillus reuteri* RC-14^{+} и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, продемонстрировали эффективность в предотвращении неосложненных ИМП у женщин в постменопаузе. В настоящее время точно неизвестно, будут ли эти субстанции эффективными в профилактике ИМП у пациентов с травмой спинного мозга, но уже разработано широкомасштабное многоцентровое исследование и ожидается скорое получение ответов на данный вопрос.

Иммуностимуляция

Пероральная иммуностимуляция с помощью OM-89S – лиофилизованного лизата 18 штаммов *E. coli* – доказала свою эффективность при неосложненных ИМП. Проведено только одно исследование у пациентов с НДНМП, в нем зафиксировано статистически значимое снижение степени бактериурии, но при ИМП оно оказалось статистически недостоверным.

В недавно опубликованном исследовании изучалась безопасность новой тетравалентной биоконъюгантной вакцины *E. coli*, предназначенной для внутримышечного введения. Первоначальные данные подтверждают безопасность лечения и демонстрируют предварительную тенденцию к неосложненному течению ИМП; в настоящее время проводятся дальнейшие исследования.

Взаимное бактериальное влияние

Целесообразность внедрения непатогенных бактерий, преимущественно *E. coli*, в мочевой пузырь изучалась в различных исследованиях с небольшим количеством участников. При условии достаточной колонизации введенных бактерий первоначальные результаты оказались многообещающими: наблюдалось достоверное уменьшение частоты ИМП. Однако в настоящее время проведено недостаточное количество долговременных исследований с достаточной мощностью. В недавнем испытании показано, что колонизация штаммом *E. coli* HU2117 не предупреждала возникновение ИМП у пациентов с хроническими полостными катетерами.

Орошение мочевого пузыря

Целесообразность орошения мочевого пузыря изучалась преимущественно у пациентов с полостными катетерами. В проспективном рандомизированном исследовании установлено, что ни стерильный физиологический раствор, ни уксусная кислота, ни раствор неомицина-полимиксина не оказывали достоверного влияния на степень бактериурии или пиурии у пациентов с травмой спинного мозга и полостным катетером. Кокрановский обзор пришел к такому же выводу: орошение мочевого пузыря не является эффективным способом профилактики ИМП.

Внутрипузырная инстилляция

Внутрипузырная инстилляция гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата направлена на восстановление слоя гликозаминогликанов в мочевом пузыре, который обладает защитной функцией в отношении ИМП и, как принято считать, разрушается при этой патологии. Результаты, полученные у больных с неосложненными ИМП, оказались обнадеживающими, но исследования у пациентов с НДНМП еще не проводились.

Дополнительная и альтернативная медицина

В связи с отсутствием доказательной базы по профилактике ИМП пациенты часто прибегают к дополнительной и альтернативной медицине (ДАМ). Три из четырех пациентов с хронической травмой спинного мозга используют ДАМ для купирования различных медицинских проблем, преимущественно – болевого синдрома и ИМП. Наибольшей популярностью пользуются гомеопатия и акупунктура. Удовлетворенность пациентов этими двумя методиками в отношении профилактики ИМП достаточно высока.

Акупунктура

Акупунктура часто используется у пациентов с травмой спинного мозга, но до настоящего времени исследования, проводившиеся в данной группе больных, фокусировались на купировании боли или спастичности. Мы не смогли найти данные в отношении эффективности акупунктуры в качестве профилактики ИМП у этих пациентов. В двух исследованиях у больных с неосложненными ИМП продемонстрировано, что акупунктура способствует значительному уменьшению ИМП, но это не означает, что данная процедура будет эффективной у пациентов с осложненными ИМП, а именно – у больных с НДНМП.

Гомеопатия

Относительно недавно в ряде исследований серии случаев доказана эффективность классической гомеопатии в качестве вспомогательного способа профилактики ИМП у пациентов с НДНМП, обусловленной травмой спинного мозга. Однако результаты проспективных исследований для оценки эффективности гомеопатического лечения с точки зрения доказательной медицины еще не доступны. Несмотря на то что точный механизм действия гомеопатии нуждается в дальнейшем изучении, известно, что она основывается на стимуляции ауторегуляции и процессах самовосстановления. Поскольку высокая частота ИМП у пациентов с травмой спинного мозга обусловлена не только инфицированием агрессивными бактериями, но также ухудшением защитных сил организма хозяина, стимуляция этих процессов может являться возможным способом гомеопатической профилактики.

Удовлетворенность пациентов обоими вышеупомянутыми видами ДАМ является достаточно высокой. Поэтому следует рассматривать целесообразность использования техник ДАМ у пациентов с травмой спинного мозга и рецидивирующими ИМП. По крайней мере, в отношении гомеопатии имеются доказательства того, что данный метод профилактики не только хорошо переносится, но и достаточно эффективен даже у пациентов с осложненными ИМП.

Восстановление контроля над функцией кишечника

Несмотря на то что точные механизмы действия еще не полностью изучены, восстановление контроля над функцией кишечника приводит к значительному уменьшению ИМП у пациентов с травмой спинного мозга. Считается, что нормализация функционирования кишечника, например, при помощи трансанальной ирригации, позволяет достичь пожизненного уменьшения ИМП на 29%. Поэтому следует оценить целесообразность оптимизации работы кишечника у каждого пациента с рецидивирующими ИМП.

Бактериофаги

На протяжении последних нескольких лет бактериофаги (или фаги), использующиеся в странах Восточной Европы еще с 1980-х гг., стали доступны для терапевтических целей. Фаги и вирусы могут реплицироваться внутри бактериальной клетки хозяина. Они вызывают лизис клеток, что, следовательно, приводит к высвобождению новых фагов, способных инфицировать соседние клетки. Фаги являются потенциальными специфическими антибактериальными препаратами, т. к. они способны к самовоспроизведению в присутствии клеток хозяина, но элиминируются из организма человека в случае их отсутствия. Кроме того, фаги активны в отношении антибиотикорезистентных бактерий, и лекарственные средства, содержащие различные фаги (т. н. коктейль фагов), могут увеличивать их спектр активности.

В исследованиях *in vitro* доказано, что фаги развивают высокоспецифическую литическую активность в отношении бактерий, выделенных от пациентов с ИМП, вызванных повреждением спинного мозга. Кроме того, возможна оптимизация резистентности посредством прямой адаптации бактериофагов; фаги способны даже разрушать биопленки уропатогенной *E. coli*. Недавно опубликованы первые результаты применения фагов у людей с целью лечения ИМП. Следовательно, фаги являются наиболее перспективным средством лечения и профилактики ИМП. В настоящее время их использование ограничено по причине некоторых проблем с безопасностью, но исследования с участием людей уже инициированы.

Выводы

Лечение ИМП у пациентов с НДНМП остается значительной проблемой. Прежде всего важно корректно диагностировать ИМП, так как следует строго избегать лечения бактериурии. В настоящее время антибиотикотерапия является методом выбора. До назначения лечения необходимо получить образец мочи для проведения культурального исследования. При рецидивирующих ИМП следует оптимизировать лечение мочевого пузыря и исключить морфологические причины. Таким образом, диагностика включает исследование уродинамики, сонографию, визуализацию мочевыводящего тракта, эндоскопию. Важно не забывать о других возможных источниках инфекции. При необходимости следует оптимизировать функционирование кишечника и используемые техники катетеризации. Если ИМП персистируют, то длительную антибиотикопрофилактику следует использовать только как крайнюю меру у небольшого количества пациентов. В настоящее время не существует способов профилактики, эффективность которых подтверждена доказательной медициной, поэтому профилактика остается методом проб и ошибок. Среди различных способов, предложенных для предупреждения ИМП, бактериофаги, внутрипузырные инстилляции, ДАМ и пробиотики, вероятно, являются наиболее перспективными методами. Однако необходимо проведение хорошо спланированных исследований, чтобы найти действенное решение одной из самых частых и неприятных проблем у пациентов с НДНМП.

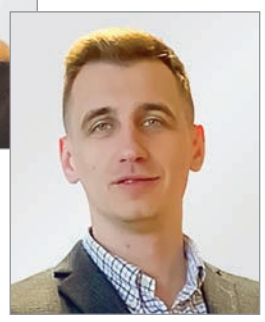
Pannek J. J. Management of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder: challenges and solutions. Research and Reports in Urology 2017: 9: 121-127.

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

С.І. Сміян, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, **І.І. Білозецький**, к.м.н, доцент кафедри хірургічної стоматології,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Запальні й дегенеративні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба

С.І. Сміян



І.І. Білозецький

Донедавна різні пацієнти, звернувшись за медичною допомогою, зазвичай проходили однакові діагностичні процедури й отримували подібне лікування. За цього підходу одному хворому могло пощастити з результатом терапії, натомість іншому – ні. Останні досягнення в розумінні природи хвороб та біології організму людини дозволяють принципово змінити майбутнє медицини.

Нині вважають, що лікування буде підбиратися індивідуально для кожного конкретного пацієнта, ґрунтуючись на його генетичних даних. Наразі проводяться різноманітні дослідження з вивчення індивідуальних особливостей болю з метою надання персоніфікованої терапії. Наприклад, у дослідженні OPPERA (Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment) беруть участь пацієнти з дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), частина з яких страждає від супутніх захворювань, що супроводжуються появою болю (Wilentz J.B. і співавт., 2017). Невипадково саме ця патологія потрапила в поле зору вчених, адже скронево-нижньощелепні розлади займають особливе місце в клінічній практиці у зв'язку зі складністю клінічної картини, що нерідко нагадує таку при хворобах, які перебувають у межах компетенції лікарів різних спеціальностей: стоматологів, отоларингологів, невропатологів, психіатрів, ревматологів та ін. За даними статистики, захворювання СНЩС на різних стадіях зустрічається у 25-65% населення земної кулі (Wilentz J.B. і співавт., 2017).

Лікувальні процедури та діагностика захворювань СНЩС розроблені як усереднені з позицій так званого шаблонного пацієнта. Перехід до прецизійної (від англ. precise – точна) медицини передбачає залучення спеціалізованої багатопрофільної команди, до складу якої входили б ортопеди, ревматологи, фізіотерапевти, психіатри.

СНЩС – типовий та унікальний

На перший погляд, СНЩС – це простий суглоб, який утворюється двома кістковими поверхнями (голівкою нижньої щелепи, скроневою кісткою), має фіброзну капсулу та суглобовий диск. Останній, як і диски в багатьох інших суглобах, є двошаровою структурою, що складається зі щільної волокнистої сполучної тканини. Диск СНЩС, як і інші його «колеги», згладжує нерівності кісткових поверхонь, що зчленовуються, робить їх конгруентними, амортизує поштовхи і струси під час руху. Значну роль у гарному функціонуванні будь-якого суглоба відіграє синовіальна рідина. Саме вона забезпечує вільне ковзання суглобових поверхонь, сприяє живленню безсудинних шарів суглобового диска та суглобових поверхонь, а також виведенню чужорідних клітин і речовин, які проникають із крові при ушкодженнях суглобової капсули.

Будова суглобових поверхонь СНЩС також досить типова: вони вкриті сполучнотканинним хрящем, а синовіальна мембрана, яка вистилає порожнину суглоба, контактує із внутрішньосуглобовою рідиною. Живлення хряща СНЩС теж здійснюється згідно з класичними канонами: з капілярів синовіальної оболонки та субхондральної кістки шляхом дифузії до нього з двох боків надходять поживні речовини. При кожному руховому акті нижньої щелепи хрящова тканина, немов губка, стискається, а при розслабленні – розправляється. Завдяки цим особливостям синовіальна рідина постійно циркулює із суглобової сумки всередину хряща і назад. Хрящ у СНЩС має типові властивості, притаманні хрящовій тканині організму людини; для його адекватного функціонування необхідні такі речовини, як глюкозаміноглікани та хондроїтинсульфат.

При цьому СНЩС має деякі особливості, що виокремлюють його серед усіх інших кісткових зчленувань. СНЩС є одним з найбільш активно працюючих шарнірних суглобів, який забезпечує плавні рухи щелепи вгору-вниз і з боку в бік та надає людині можливість виконувати унікальні функції: розмовляти, співати, їсти, позіхати та ін. Саме цей суглоб працює набагато більше, адже рухи у СНЩС можуть здійснюватися під час функціонального спокою інших суглобів. Таким чином, на СНЩС припадає велике фізичне навантаження, під час якого можуть страждати як його суглобові поверхні, диск, так і хрящова тканина.

Дисфункція СНЩС

Для опису широкого спектра симптомів, які з'являються при порушенні нормальної функції СНЩС, використовують термін «дисфункція», або «порушення». Дисфункція СНЩС може виникати з різних причин. СНЩС уражається при дегенеративних захворюваннях суглобів (остеоартрозі, остеоартриті), системних артритах. Перебіг ревматоїдного або псоріатичного артриту також може супроводжуватись ураженням СНЩС: у 67-71% пацієнтів з ревматоїдним артритом діагностують патологію не лише великих суглобів, а й СНЩС. Також відомі інші захворювання СНЩС: кондилізи, або ідіопатична кондилярна резорбція, остеохондрит та остеонекроз, новоутворення і синовіальний хондроматоз.

Клініка

Клінічно ураження СНЩС незалежно від етіологічних факторів майже завжди маніфестує болем різного ступеня інтенсивності. У разі гострого процесу біль має колючий, ріжучий характер, він перешкоджає відкриванню рота, розмові, унеможливлює прийом їжі. Біль переслідує хворих під час жування, розмови та в спокої. Дуже часто мають місце головній біль і невелике локальне підвищення температури тіла. Необхідно підкреслити, що в деяких випадках ураження СНЩС може маскуватися під інші захворювання, наприклад мігрень, неврит. При поширенні запального процесу відбувається звуження слухових каналів, що клінічно проявляється зниженням гостроти слуху, оталгією. Також гостра дисфункція СНЩС може маніфестувати міалгією жувальних м'язів, болями в шиї, артралгіями.

За умов тривалого перебігу запального процесу, обмеження кількісного складу ексудату в порожнині СНЩС, можливої появи проліферативних ускладнень внутрішньосуглобові структури починають неадекватно впливати одна на одну. Усі ці зміни спричиняють звуження суглобової щілини, зближення сусідніх кістково-суглобових поверхонь, що призводить до появи специфічного хрускотіння, клацання, яке лякає багатьох пацієнтів. Крім того, тривала бездіяльність СНЩС через значні больові відчуття зумовлює відповідну реакцію – скутість рухів лицьових м'язів і суглобових ділянок, а також погіршення слухових якостей. Різноманіття клінічної картини спонукає хворих звертатися до лікарів різних спеціальностей, у тому числі до стоматологів й отоларингологів.

Ураження СНЩС при супутніх захворюваннях суглобів

Слід розуміти, що дисфункція СНЩС може виникати при різноманітних супутніх захворюваннях суглобів, наприклад при ревматоїдному артриті. У цих хворих труднощі при відкриванні рота зумовлені не тільки болем, а й фіброзними спайками, м'язовою контрактурою, запаленням, дегенерацією СНЩС. При ревматоїдному ґенезі ураження СНЩС на рентгенограмах виявлюсь досить типові зміни: кортикальні ерозії, звуження міжсуглобової щілини, анкілоз. Але, за статистичними даними, значуща різниця між утрудненням відкривання рота в пацієнтів з ревматоїдним артритом та в загальній популяції відсутня, тому ця знахідка сама по собі не дає достатніх підстав для остаточного підтвердження ревматоїдного ґенезу ураження.

Дисфункція СНЩС спостерігається в 90% пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у 29% у хворих на псоріаз. Доведено, що наявність псоріатичного ураження великих суглобів не асоціюється зі збільшенням ризику дисфункції СНЩС, але при ураженні останнього перебіг захворювання погіршується, клінічні ознаки ураження скронево-нижньощелепної ділянки посилюються. У деяких випадках може розвиватись однобічне ураження. До клінічних особливостей псоріатичного ураження СНЩС можна віднести наявність крепітації чи інших суглобних звуків, біль при відкриванні рота та жуванні, ранкову скутість; атрофію м'язів. За умови прогресування захворювання біль змінюється обмеженням руху через розвиток фіброзу.

Відносно невелика кількість (приблизно 22%) хворих на анкілозивний спондиліт мають рентгенологічні ознаки ураження СНЩС. При цьому такі пацієнти майже не скаржиться на біль і не мають специфічних симптомів, що виникають при ураженні скронево-нижньощелепної ділянки. Найпоширенішими клінічними ознаками дисфункції СНЩС в осіб з анкілозивним спондилітом є крепітація, атрофія жувальних м'язів, обмеження рухів у суглобах (обмежене відкривання рота).

Відомі випадки виникнення дисфункції СНЩС при системній склеродермії. При прогресуванні захворювання з'являється значне обмеження рухів щелепи, що дуже важко піддається лікуванню. З урахуванням цього в будь-якого пацієнта із системною склеродермією рекомендується регулярно аналізувати стан СНЩС при динамічному рентгенографічному дослідженні з метою підбору ефективного лікування та попередження виникнення ускладнень.

У літературі описано декілька випадків септичного артриту СНЩС без очевидного джерела інфекції. Щоб уникнути серйозних проблем, необхідно враховувати ймовірність розвитку септичного артриту СНЩС у пацієнтів з болем у скронево-нижньощелепній ділянці, тризмом і набряком.

Діагностика

Нині за підозри на дисфункцію СНЩС в діагностичному пошуку використовують різноманітні сучасні інструментальні методи. Ультразвукове дослідження високої якості дозволяє виявити зміни внутрішньо- і навколосуглобових м'яких тканин. У ході артросонографії можна виявити ознаки ексудативного або проліферативного синовіїту суглобів, синовіальні кісти й ерозивні дефекти кісткової і суглобової поверхонь, визначити дегенеративні зміни суглобів і м'яких тканин (остеофіти, бурсит, навколосуглобову осифікацію, ушкодження капсульно-зв'язкового апарату).

Традиційне рентгенологічне дослідження суглобів (панорамна й оглядова рентгенографія, ортопантомографія), яке широко застосовується в повсякденній практиці, також має велике значення. Воно дозволяє отримати певні уявлення про стан кісткових структур, що формують СНЩС, рентгенівської суглобової щілини, внутрішньосуглобових поверхонь. Упровадження комп'ютерної томографії (КТ) дозволило отримати зображення СНЩС у різних площинах та візуалізувати кісткові елементи суглоба більш детальною, але цей метод дослідження не може визначити стан некісткових структур СНЩС.

Повноцінним методом діагностики ушкоджень СНЩС є магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє констатувати анатомічні зміни м'якотканинних та фіброзних структур. Проведення МРТ СНЩС є запорукою комплексної оцінки стану синовіальної оболонки, суглобового диска, внутрішньосуглобових зв'язок, біламінарної зони та виявлення

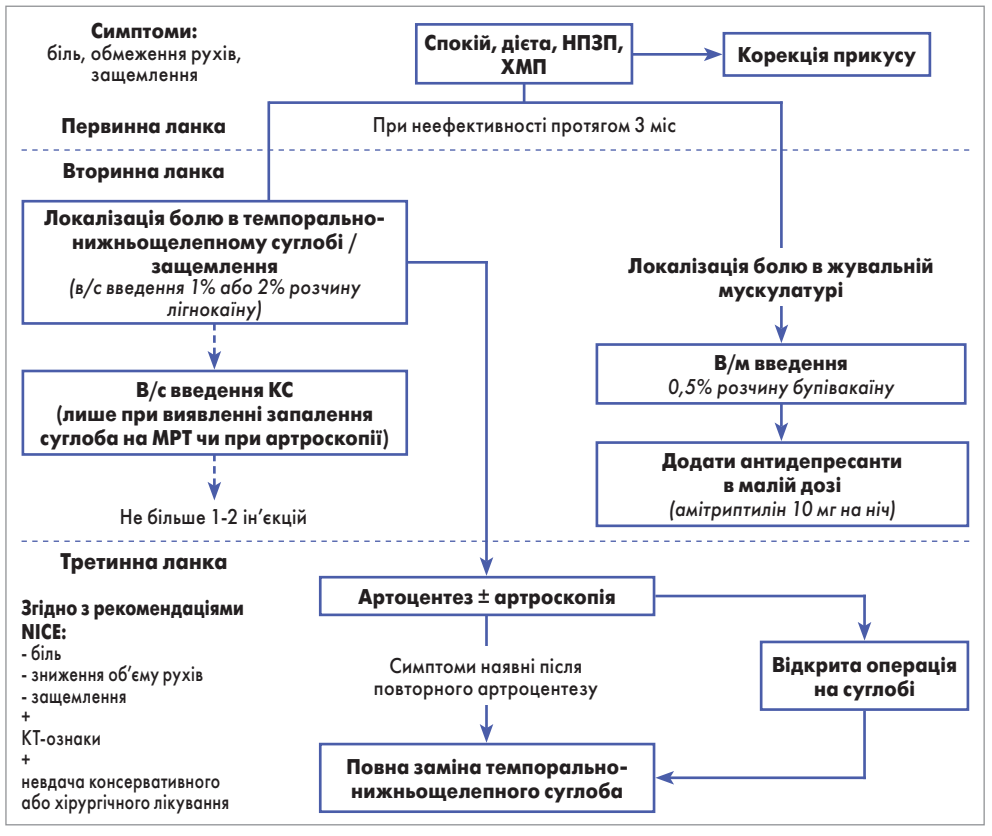


Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із запальними артритами СНЩС (O'Connor R. et al., 2017)
Примітки: в/с - внутрішньосуглобово; в/м – внутрішньом'язово; ХМП – хворобомодифікуючі препарати; КС – кортикостероїди.

ексудативно-проліферативних, дегенеративно-дистрофічних і деструктивних змін у хрящових та фіброзних структурах суглоба.

Найперспективнішим у діагностиці функціональних порушень зубощелепного апарату на сьогодні вважається функціональний метод – аксіографія (графічний запис траєкторії руху суглобової головки та диска СНЩС при різноманітних рухах нижньої щелепи), що дозволяє провести поглиблений аналіз клінічної ситуації.

Використовуючи спеціальне програмне забезпечення, можна додатково обстежити особливості рухів нижньої щелепи для визначення можливих функціональних порушень. Результати аналізу подають у вигляді проекції траєкторії руху нижньої щелепи на три взаємно перпендикулярні площини. Одночасно особливості руху кондиляра при переміщенні щелепи вздовж горизонтальної осі (право-ліво) подаються у вигляді зміни просторового положення кінематичної осі. Ці дані дають змогу не тільки виявити наявні функціональні порушення (обмеженість, дискоординація рухів, надлишкова рухомість щелепи), а й визначити причини їх виникнення (артрогенні, міогенні чи оклюзійні дефекти).

Лікування

Метою лікування дисфункції СНЩС може бути досягнення знеболення, припинення патологічних структурних змін, відновлення/покращення функції суглоба та відтермінування проведення артропластики. На сьогодні вважається, що порушення оклюзії є важливим і провідним етіологічним чинником у розвитку суглобових дисфункцій. Відтак, завжди пропонується нормалізувати оклюзію, наразі це ключовий момент у комплексному лікуванні дисфункції СНЩС та подальшому адекватному протезуванні. Проте кілька тривалих досліджень виявили слабкий зв'язок між порушеннями оклюзії та дисфункціями СНЩС. Автори цих досліджень вважають, що власне дисфункції як первинний чинник можуть зумовлювати різноманітні порушення оклюзійних взаємовідносин зубів, тому саме комплексний підхід є запорукою успішного лікування. Слід зауважити, що за невизначеної етіології ураження СНЩС терапія переважно носить симптоматичний характер, що в більшості випадків може призвести до прогресування захворювання. Зменшити темпи запального ураження СНЩС при ревматоїдному чи псоріатичному ґенезі захворювання можна шляхом призначення метотрексату, імунобіологічної терапії; при остеоартриті доцільно використовувати хворобомодифікуючі препарати (ХМП). Нещодавно R. O'Connor і співавт. (2017) запропонували алгоритм лікування пацієнтів із запальними ураженнями СНЩС, що передбачає декілька етапів (рис.).

Відповідно до цього алгоритму на першому етапі надання допомоги пацієнтам із дисфункцією СНЩС призначають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають переваги щодо усунення запалення. Однак є потреба в проведенні подальших досліджень щодо вивчення безпеки тривалого використання НПЗП та їх переваг у контролі болю, запалення, а також порівняльної оцінки профілю ефективності та можливих негативних побічних дій. Внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів (КС) є мінімально інвазивною терапією. У пацієнтів з ревматоїдним артритом СНЩС така терапія має наслідком зменшення болю в 75,6% випадків у порівнянні з використанням гіалуронової кислоти (19,6%) та плацебо (17,8%). Утім, застосування КС можливе тільки при виявленні ознак запалення під час МРТ або артроскопії; крім цього, максимальна кількість зазначених втручань становить лише 1-2 ін'єкції. Необхідно акцентувати, що ні НПЗП, ні КС не забезпечують повного відновлення суглоба / суглобових поверхонь.

Автори наведеного алгоритму підкреслюють, що перша лінія терапії остеоартриту СНЩС має бути неінвазивною та передбачати застосування ХМП – глюкозаміну та хондроїтину, а ін'єкції гіалуронової кислоти слід зарезервувати для пацієнтів, які не користуються консервативними методами, а процедуру артропластики (заміну диска та суглобів) призначати лише тоді, коли консервативні заходи є неефективними.

Переконливо доведено, що неінвазивне консервативне лікування є досить ефективним і має бути наріжним каменем ведення пацієнтів з остеоартритом СНЩС. Цей підхід передбачає призначення хондропротекторів – глюкозаміну та хондроїтину. Встановлена хондропротекторна дія комбінованого прийому хондроїтинсульфату та глюкозаміну, що асоціюється зі зниженням рівнів запальних медіаторів (інтерлейкіну-1 та фактора некрозу пухлини) у сироватці крові, а також зі зменшенням концентрації біомаркерів запалення хряща (матриксної металопротеїнази-3, С-телопептидного типу колагену II типу і RANKL кВ / остеопротегеріну). Показано, що терапія хондроїтинсульфатом і глюкозаміном сприяє покращенню мікроархітектоніки кістки. Хондроїтинсульфат та глюкозамін можуть бути корисними при необхідності контролю катаболічних ефектів запального стресу. Комбінований прийом хондроїтинсульфату та глюкозаміну забезпечує симптоммодифікуючий та структурно-модифікуючий ефекти; поєднане призначення цих компонентів характеризується високим рівнем безпеки.

В одному дослідженні (Haghighat A. et al., 2013) встановлено, що в пацієнтів з дегенеративними порушеннями СНЩС за рівнем ефективності та безпеки глюкозамін перевершує такий НПЗП, як ібупрофен). Глюкозамін як хондропротектор гальмує катаболічні механізми дегенеративних процесів у суглобах. Крім того, вважається, що глюкозаміну сульфат може пригнічувати прозапальні цитокіни. Дослідження A. Haghighat і співавт. показало, що в порівнянні із загальновизнаним НПЗП ібупрофеном глюкозаміну сульфат може бути використаний як більш ефективний та безпечний терапевтичний засіб для лікування пацієнтів із дегенеративними порушеннями СНЩС.

Метааналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що глюкозамін і хондроїтинсульфат можуть зменшити сумарне проміжне звуження суглобової щілини після 2-3 років безперервного застосування. Нині майже в усіх настановах містяться рекомендації щодо застосування ХМП з метою запобігання розвитку та прогресуванню денегенеративних змін у хрящі. Підкреслюється також доцільність призначення тривалих курсів лікування хондропротекторами. Наприклад, доцільно розпочинати лікування з прийому комплексу Терафлекс Адванс (компанія Bayer, Німеччина), що містить хондроїтинсульфат, глюкозамін та ібупрофен, в режимі по 2 капсули тричі на добу, поки є гострий біль. Далі слід приймати Терафлекс, до складу якого входять хондроїтинсульфат та глюкозамін, по 3 капсули на добу. Загальна тривалість терапії Терафлексом має становити 3-6 місяців і більше. Таким чином, саме хондроїтинсульфат і глюкозамін (Терафлекс) можуть сприяти відновленню структури хряща, зменшенню болю та поліпшенню функції при дисфункції СНЩС, спричиненій остеоартрозом.

Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень[1,2]

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг та 320 мг

Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

ВАЛАРОКС

розувастатин /валсартан

Вальсакор. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор H80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії в дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09D A03 Артеріальна гіпертензія в пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію в сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворюючого ферменту й не посилюють продукцію брадикініну та субстанції P. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. У комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.
Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміназ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинкінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ C10BX10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін, відповідно, він не підвищує рівні брадикініну або речовини P і малоймовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замісна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміназ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспорину; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Діти віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короткочасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астенія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

UA/2018-34118

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (http://www.krka.biz/en/) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Фармакокінетична і фармакодинамічна лікарська взаємодія між розувастатином і валсартаном у здорових осіб

Валсартан є одним з найбільш застосовуваних блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) при лікуванні артеріальної гіпертензії. Препарат призначають у стартовій дозі 80 або 160 мг 1 раз на день з подальшою титрацією до 320 мг/день за необхідності. Після перорального прийому валсартану пікова концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 2-4 год, середня абсолютна біодоступність дорівнює 23%. Валсартан виводиться переважно в незміненому вигляді шляхом екскреції з жовчю і сечею. При застосуванні в стандартних дозах препарат демонструє лінійну фармакокінетику. Після багаторазового прийому акумуляція валсартану в плазмі є незначною (індекс акумуляції 1,2). У чоловіків і жінок фармакокінетика препарату є подібною, у пацієнтів похилого віку корекція дози не потрібна.

Розувастатин – сучасний представник інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що застосовується в лікуванні гіперліпідемії та змішаної дисліпідемії. Стартова доза препарату зазвичай становить 10-20 мг 1 раз/день; залежно від рівнів ліпідів дозу можна збільшувати до 40 мг/день. Показник C_{max} у плазмі досягається приблизно через 3-5 год після перорального прийому, час напіввиведення варіює в межах 13-21 год. Розувастатин майже не метаболізується в печінці і виводиться переважно з калом (90%). Після багаторазового прийому акумуляція розувастатину є незначною (індекс акумуляції 1,05 у здорових добровольців і 1,37 у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок). Фармакокінетика препарату не залежить від статі, віку та часу призначення.

Гіпертензія і гіперліпідемія – це важливі фактори кардіоваскулярного ризику, що часто співіснують. У пацієнтів з таким поєднанням доцільним є одночасний прийом валсартану і розувастатину.

Під час будь-якої комбінованої терапії необхідно враховувати можливу взаємодію між окремими препаратами. Раніше було встановлено, що комбінування розувастатину й іншого БРА телмісартану підвищує їхні C_{max} у 2,01 та 1,35 раза відповідно.

Метою цього дослідження було вивчити потенціал лікарської взаємодії між валсартаном і розувастатином при їх одночасному багаторазовому прийомі в стандартних дозах.

Методи

Для дослідження відбирали здорових добровольців – чоловіків віком 20-50 років з індексом маси тіла 19-27 кг/м^2.

Дослідження складалося з 3 періодів, під час яких пацієнти 1 раз на день отримували розувастатин 20 мг, валсартан 160 мг або комбінацію цих двох препаратів. Між лікувальними періодами дотримувалися 1-тижневого періоду вимивання.

Після 4 днів прийому і досягнення рівноважного стану вимірювали плазмові концентрації розувастатину, валсартану і його активного метаболіту N-деметилвалсартану. Головними фармакокінетичними показниками вважали AUC (площу під кривою «концентрація – час») і C_{max}. Крім того, визначали час до досягнення C_{max} (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$) і мінімальну концентрацію в плазмі (C_{min}).

Фармакодинамічні ефекти препаратів оцінювали за показниками ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС); холестерин ліпопротеїнів високої і низької щільності (ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ); аполіпопротеїни (Апо) А1 та В), систолічого і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Оцінку профілю безпеки проводили на підставі фізикального обстеження, моніторингу життєвих функцій, ЕКГ, небажаних подій і клініко-лабораторних тестів.

Результати

У дослідження включили 30 здорових чоловіків (середній вік – 32±7 років, середній індекс маси тіла – 23,0±2,0 кг/м^2.

Як і передбачалося, рівноважний стан двох досліджуваних препаратів досягався після 4 днів прийому.

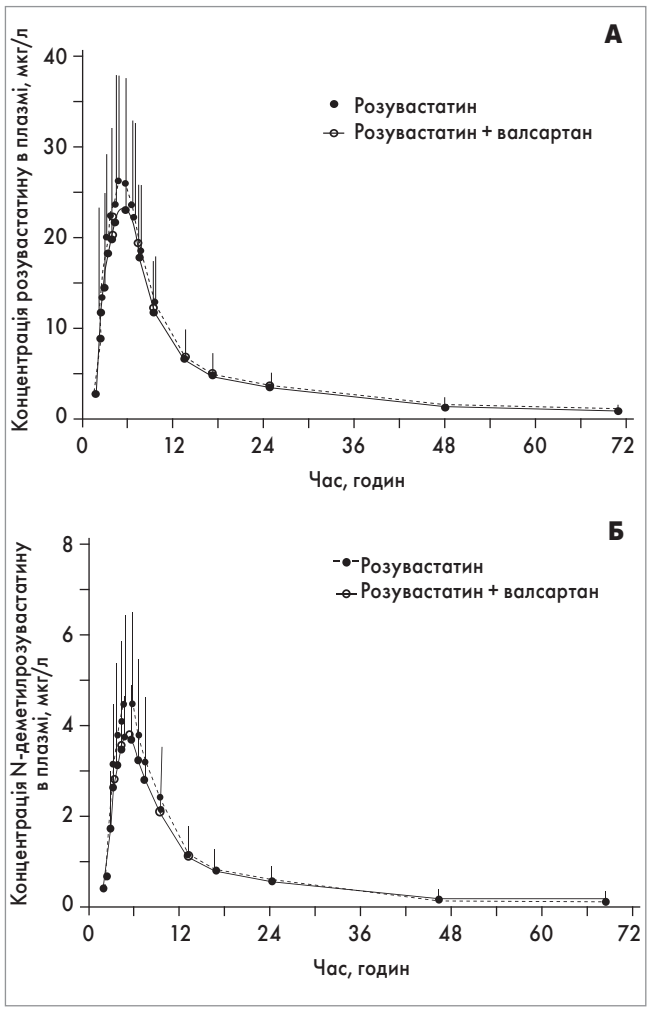


Рис. 1. Профілі концентрації в плазмі розувастатину (А) і N-деметилрозувастатину (Б) після багаторазового перорального прийому лише розувататину та комбінації розувастатину і валсартану

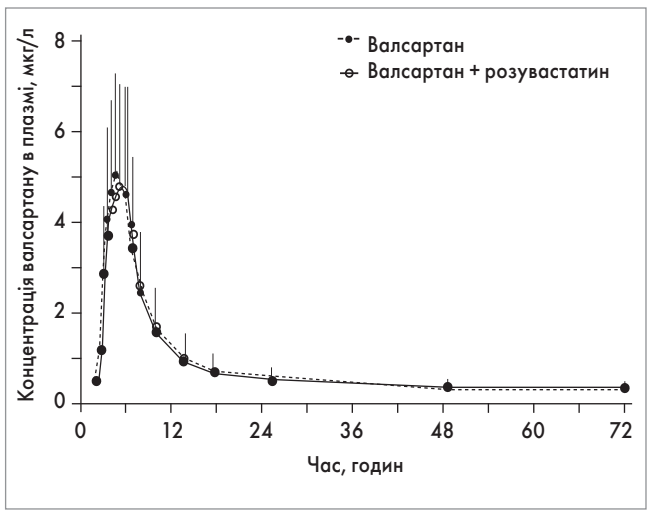


Рис. 2. Профілі концентрації в плазмі валсартану після багаторазового перорального прийому лише валсартану та комбінації валсартану і розувастатину

Середні плазмові концентрації валсартану і розувастатину при окремому та комбінованому прийомі представлені на рисунках 1 і 2. У разі одночасного прийому валсартану і розувастину показники T_{max}, C_{min} та $t_{1/2}$ не змінювалися. Пікова експозиція розувастатину і валсартану була відповідно на 12 і 7% нижчою в разі комбінованого застосування порівняно з монотерапією, але це зниження не є клінічно значимим. Порівняно з монотерапією при комбінованому прийомі показники AUC та C_{max} розувастатину становили 88,09% (95% довірчий інтервал – ДІ – 78,73-98,57) та 91,51% (95% ДІ 86,32-97,01) відповідно, валсартану – 93,0% (95% ДІ 79,46-108,84) та 100,72% (95% ДІ 88,93-1,14) відповідно. Співвідношення AUC N-десметилвалсартану до AUC валсартану при монотерапії та комбінованому лікуванні було зіставним.

Після прийому валсартану вихідні показники САТ, ДАТ і ЧСС значно знижувалися порівняно з прийомом розувастатину та були подібними до таких після комбінованої терапії (табл. 1). Показники АТ поверталися до вихідних через 24-48 год після прийому останньої дози.

Рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та АпоВ/АпоА1 значно знижувалися після поєднаного застосування валсартану та розувастатину порівняно з монотерапією валсартаном ($p<0,001$), проте різниця між монотерапією розувастатином та його комбінацією з валсартаном була статистично не значимою (табл. 2).

Комбінована терапія валсартаном і розувастатином добре переносилася, серйозних небажаних подій не зафіксовано.

Частота небажаних подій, потенційно пов'язаних з лікуванням, була зіставною після прийому розувастатину, валсартану та їх комбінації. Серед таких подій найчастіше спостерігалися зниження рівня гемоглобіну (16,7%), астенія (10,0%) та гіпотензія (10,0%). Інші побічні реакції (втома, назофарингіт, підвищення рівня креатинфосфокінази або білірубіну в крові, головний біль, свербіж) відзначалися лише в 1 або 2 осіб (<10%). Усі небажані події мали легкий характер і минали самостійно.

Висновки

У здорових добровольців фармакокінетичні профілі розувастатину і валсартану в разі одночасного прийому були подібними до таких при окремому застосуванні препаратів. Це вказує на відсутність значимої фармакокінетичної взаємодії між валсартаном і розувастатином, які зберігають свої корисні фармакодинамічні ефекти при одночасному прийомі.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Jung J.A., Lee S.Y., Kim J.R. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction between rosuvastatin and valsartan in healthy subjects. Drug Des Devel Ther. 2015 Mar 2; 9: 745-52.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Таблиця 1. **Зміни САТ, ДАТ та ЧСС після багаторазового прийому розувастатину і валсартану окремо та в комбінації**

	Розувастатин 20 мг	Валсартан 160 мг	Розувастатин 20 мг + валсартан 160 мг
Середні зміни порівняно з вихідним рівнем			
САТ, мм рт. ст.	-5±10	-10±12	-9±12
ДАТ, мм рт. ст.	-6±8	-10±9	-9±9
ЧСС, уд./хв	-4±11	-6±10	-5±11
Максимальні зміни порівняно з вихідним рівнем			
САТ, мм рт. ст.	-14±16	-20±16	-17±17
ДАТ, мм рт. ст.	-13±13	-18±13	-19±11
ЧСС, уд./хв	-4±18	-8±17	-6±19

Таблиця 2. **Зміни ліпідного профілю після багаторазового прийому розувастатину і валсартану окремо та в комбінації**

	Розувастатин 20 мг	Валсартан 160 мг	Розувастатин 20 мг + валсартан 160 мг
Тригліцериди, мг/дл	-18±40	3±48	-9±40
ЗХС, мг/дл	-38±14	1±16	-45±18
ХС ЛПНЩ, мг/дл	-32±14	8±14	-36±17
ХС ЛПВЩ, мг/дл	-4±5	-5±7	-8±5
АпоВ/АпоА1	-0,13±0,08	0,09±0,07	-0,13±0,08

D.H. Ellison, G.M. Felker

Диуретическая терапия при сердечной недостаточности

Наиболее известные способы фармакотерапии сердечной недостаточности (СН) основываются на результатах широкомасштабных клинических исследований. В противоположность этому доказательства, полученные в ходе масштабных контролированных исследований и регламентирующие применение диуретиков, одних из наиболее часто используемых препаратов в лечении СН, достаточно ограничены.

Задержка жидкости и застой крови являются основными признаками СН, они ассоциированы с наличием значимой клинической симптоматики и неблагоприятным прогнозом. Учитывая основополагающую роль застоя крови как в возникновении клинических проявлений, так и в неблагоприятном прогнозе, диуретики остаются основополагающими элементами в лечении СН. Несмотря на то что рутинная диуретическая терапия при СН достаточно проста, часто возникает множество вопросов в отношении того, как правильно применять диуретики, особенно у пациентов с острой декомпенсированной СН и диуретикорезистентностью. В данном обзоре мы рассматриваем современные фармакологические принципы диуретической терапии, обсуждаем результаты нескольких последних исследований и предлагаем подходы к проведению диуретической терапии при СН, основываясь на данных доказательной медицины.

Фармакологическая характеристика петлевых диуретиков

Фуросемид, буметанид и торасемид являются классическими петлевыми диуретиками; эти препараты связываются с транслокационным карманом на внеклеточной поверхности натрий-калий-хлоркотранспортера (NKCC), непосредственно блокируя транспорт ионов (рис. 1). Петлевые диуретики ингибируют NKCC2 на апикальной поверхности клеток, составляющих толстую часть восходящего колена петли Генле (ген, кодирующий этот транспортер, – SLC12A1). Благодаря указанному транспортеру реабсорбируется (непосредственно или косвенно) до 25% отфильтрованного натрия и хлора; его блокада объясняет появление большинства натрийуретических эффектов петлевых диуретиков.

Петлевые диуретики также ингибируют один и тот же симпортер (транспортный белок), располагающийся на апикальной поверхности клеток плотного пятна, стимулируя тем самым секрецию ренина и ингибируя механизм обратной канальцево-клубочковой связи, благодаря которому, как правило, подавляется клубочковая фильтрация при увеличенном поступлении соли в зону плотного пятна (рис. 1). Эти два дополнительных механизма могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние, потому что повышение активности ренина в плазме крови приводит к возрастанию уровня ангиотензиногена II, тогда как блокада обратной канальцево-клубочковой связи помогает поддерживать скорость клубочковой фильтрации.

Данные препараты также ингибируют вторую изоформу натрий-калий-хлор симпортера (ген SLC12A2), который экспрессируется во многих органах, в т. ч. в ухе; этот факт, вероятно, объясняет ототоксичность петлевых диуретиков. При внутривенном введении петлевые диуретики вызывают вазодилатацию частично путем ингибирования NKCC1 в гладкомышечных клетках сосудов. NKCC1 также экспрессируется клетками афферентной артериолы и в экстрагломерулярном мезангии (клетках, расположенных возле плотного пятна), где он подавляет базальную секрецию ренина; таким образом блокада NKCC1 может способствовать повышению секреции ренина и синтезу ангиотензиногена II.

Петлевые диуретики оказывают комплексное воздействие на почечную и системную гемодинамику, выраженность которого зависит от дозы и способа введения препаратов, наличия сопутствующих заболеваний и проводимого лечения, длительности применения мочегонных. Эти диуретические средства активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и непосредственно расширяют кровеносные сосуды, а также увеличивают концентрацию вазодилатирующих простагландинов и давление в проксимальном канальце. Некоторые из указанных эффектов противодействуют друг другу; внутривенное (в/в) введение высоких доз петлевых диуретиков может сопровождаться снижением или повышением артериального давления, увеличением или уменьшением ударного объема, сокращением почечного кровотока соответственно. Достаточно сложно прогнозировать, какой из этих эффектов разовьется у пациентов, получающих петлевые диуретики.

Последние представляют собой органические анионы, которые циркулируют в крови в связанном состоянии с белками (>90%), что ограничивает их объем распределения. Таким образом, петлевые диуретики не поступают в канальцевую жидкость путем клубочковой фильтрации, но, скорее всего, они секретируются в клетки проксимального канальца посредством взаимодействия с транспортерами органических анионов и белком, ассоциированным с множественной лекарственной резистентностью (рис. 1). Генетическая делеция транспортеров органических анионов у мышей приводит к развитию диуретикорезистентности; подобный феномен наблюдается у людей: нестероидные противовоспалительные препараты или эндогенные уремические анионы конкурируют с петлевыми диуретиками за связывание с указанными транспортерами (табл. 1).

Таблица 1. Причины возникновения диуретикорезистентности

- Неправильно подобранная доза диуретика
- Отсутствие приверженности к терапии (отказ от приема медикаментов, употребление соли в больших количествах)
- Фармакологические факторы:
  - ✓ Низкая абсорбция диуретиков при отеке кишечника
  - ✓ Повышение секреции мочегонных препаратов в просвет канальца
  - ✓ Хроническая болезнь почек
  - ✓ Возраст
  - ✓ Лекарства (НПВП, пробенецид)
- Гипопротеинемия
- Гипотензия
- Нефротический синдром
- Антинатрийуретические препараты (НПВП, антигипертензивные средства)
- Низкий почечный кровоток
- Нейрогормональная активация

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные средства.

Применение петлевых диуретиков у пациентов с острой декомпенсированной СН

Существующие данные доказательной медицины, регламентирующие применение мочегонных средств у больных СН, приводятся в современных практических руководствах, которые присвоили диуретикам I класс рекомендаций, основываясь при этом на уровне доказательств B или C. Кроме того, использование высоких доз мочегонных препаратов, стимулирующих РААС и симпатическую нервную систему, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, что подтверждает нежелательность их применения. В исследовании Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE) анализировалась эффективность различных доз диуретиков и способов их введения у пациентов с острой декомпенсированной СН. Применив факториальный дизайн (2×2), исследователи рандомизировали пациентов с острой декомпенсированной СН (n=308) для в/в терапии фуросемидом посредством болюсного введения (2 р/сут) или длительной инфузии, а также для использования «низких доз» (эквивалентных той дозе мочегонного препарата, которую пациент принимал ранее перорально) или «высоких доз» (дозировка диуретика в 2,5 раза превышала ранее использовавшуюся пероральную дозу). Всем участникам проводили также в/в болюсное введение препарата каждые 12 ч и длительную инфузию, одна из которых содержала фуросемид, а другая – плацебо в физиологическом растворе (в соответствии с факториальным двойным слепым дизайном исследования).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в глобальной оценке симптомов пациентами (комбинированная конечная точка), больные, получавшие высокие дозы диуретиков, имели более благоприятные исходы с учетом различных предварительно заданных второстепенных параметров, в т. ч. уменьшение одышки, изменение массы тела, потеря жидкости. Ухудшение функции почек (другая комбинированная конечная точка), определенное как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) на протяжении 72 ч после рандомизации, чаще регистрировали при использовании высоких доз диуретиков по сравнению с низкими дозами; однако результаты ретроспективного анализа, опубликованного немного позже, подтвердили, что первоначальное увеличение сывороточной концентрации креатинина в этом исследовании ассоциировалось с более благоприятным, а не худшим долгосрочным клиническим исходом.

Результаты других исследований также показали, что ухудшение функции почек во время лечения СН может не являться признаком неблагоприятного прогноза, если почечная дисфункция развивается у пациентов, хорошо отвечающих на противоотечную терапию. Хотя активация РААС рассматривается в качестве неблагоприятного последствия применения высоких доз мочегонных препаратов, рандомизация к высокодозовой терапии в исследовании DOSE не привела к чрезмерной активации РААС по сравнению с распределением в группы низкодозового лечения, несмотря на то что анализ был ограничен отсутствием времени для проведения стандартизации и естественной вариабельностью определения активности ренина в плазме крови. Следовательно, невзирая на то что результаты обсервационных исследований свидетельствуют об увеличении летальности среди больных СН, получающих высокие дозы диуретиков, исследование DOSE поддерживает такой подход в лечении СН, считая его оправданным. Стоит отметить, что данное наблюдение являлось крупнейшим рандомизированным исследованием, изучавшим различные стратегии применения мочегонных средств

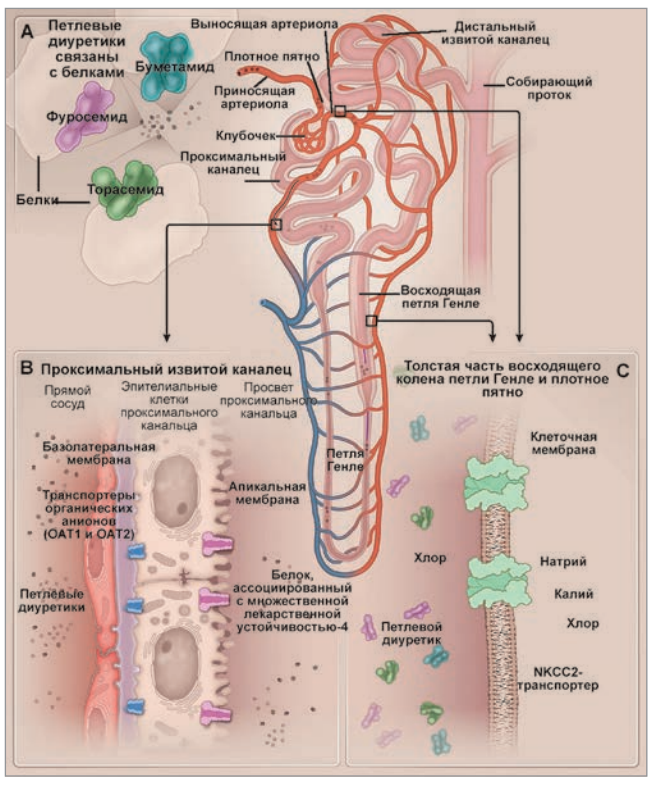


Рис. 1. Механизм действия петлевых диуретиков и возникновения диуретикорезистентности

A – петлевые диуретики циркулируют в крови в связанном состоянии с белками.

B – они секретируются в просвет канальца транспортерами органических анионов (OAT1 и OAT2), расположенными на базолатеральной мембране, а также белком, ассоциированным с множественной лекарственной резистентностью, и другими белками, локализованными на апикальной мембране.

C – диуретики конкурируют с хлором за связывание с натрий-калий-хлор-котранспортером-2 (NKCC2), который также имеется в плотном пятне. Патология, возникающая на любом из этих этапов, приводит к развитию диуретикорезистентности.

у пациентов с СН, при этом оно было единственным, в котором не удалось проанализировать клинические исходы.

В исследовании DOSE не зафиксированы достоверные различия между болюсным введением и продолжительной инфузией в достижении первичных конечных точек (глобальной оценке симптомов и изменении сывороточной концентрации креатинина в течение 72 ч); несколько позже эти результаты подтвердились в другом небольшом исследовании. Таким образом, приведенные данные сами по себе не поддерживают целесообразность длительной инфузии диуретиков при острой декомпенсированной СН. Однако следует сделать несколько пояснений. В исследовании DOSE длительные инфузии проводились без использования нагрузочных доз, которые ускоряют достижение стабильного состояния. Кроме того, исходные дозы фуросемида, применявшиеся для длительной инфузии, составляли в среднем 5 мг/ч (низкодозовый режим) и 10 мг/ч (высокодозовый режим), что значительно ниже обычно используемых дозировок (табл. 2). При этом сформированная популяция не исследовалась на наличие резистентности к диуретикам, а средняя концентрация креатинина составила 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л); таким образом, обследованные пациенты не имели значимой дисфункции почек. Итак, несмотря на то что первоначальная терапия фуросемидом с использованием суточной дозировки, в 2,5 раза превышающей ранее применявшуюся пероральную дозу, и 2-кратным болюсным введением препарата является целесообразной инициальной стратегией у большинства больных, непрерывная оценка клинического ответа остается обязательной; пациенты со специфическими клиническими состояниями (диуретикорезистентность, кардиоренальный синдром, выраженная дисфункция правого желудочка) могут лучше реагировать на длительные инфузии, чем на болюсные введения мочегонных средств.

Вспомогательные средства диуретической терапии

Несмотря на то что задержка хлорида натрия в почках является основным показателем застоя при СН, гипонатриемия, свидетельствующая о накоплении жидкости, также достаточно характерна и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Пероральный антагонист рецепторов вазопрессина-2 толваптан ингибирует действие антидиуретического гормона и увеличивает экскрецию свободной жидкости (акваурез). Исследование EVEREST, которое проводилось с участием госпитализированных больных СН (с/без гипонатриемии), не продемонстрировало превосходства толваптана над плацебо в отношении долгосрочных клинических исходов, хотя зафиксировало потенциальные благоприятные эффекты касательно объемного статуса и симптомов, имевших место в первые дни лечения. Впоследствии результаты других небольших исследований, в рамках которых толваптан назначался пациентам с более низкой концентрацией натрия в плазме крови, чем в исследовании EVEREST, для максимально быстрого нивелирования застойных явлений, не зафиксировали значимого уменьшения выраженности симптомов или улучшения клинических исходов, несмотря на то что эти больные имели большую массу тела и выделяли в среднем больший объем мочи.

Преодоление диуретикорезистентности

Под диуретикорезистентностью понимают неспособность мочегонных препаратов нивелировать застойные явления, что проявляется низкой концентрацией натрия в моче, несмотря на использование максимальных рекомендованных доз диуретиков. Длительные инфузии мочегонных средств часто

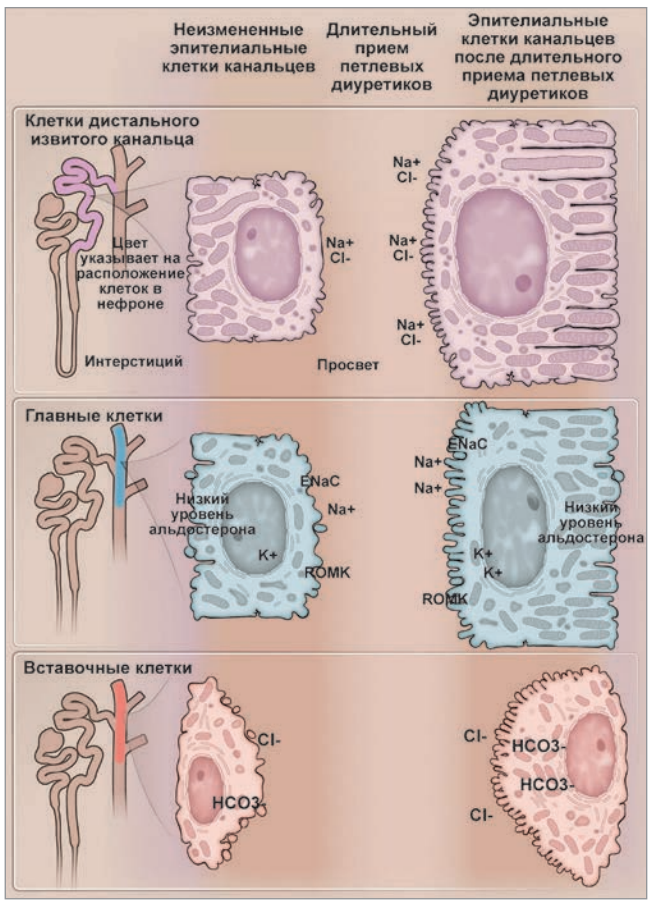


Рис. 2. Ремоделирование нефрона как механизм развития диуретикорезистентности

Если высокие дозы петлевых диуретиков применяются на протяжении длительного времени, то происходит ремоделирование нефрона с гипертрофией и гиперплазией клеток дистальных извитых канальцев, главных и вставочных клеток. Данное ремоделирование ассоциируется с увеличением реабсорбционной способности дистального отдела нефрона за счет активации натрий-хлор-котранспортера, чувствительного к тиазидам, а также эпителиальных натриевых каналов и хлор-бикарбонатного обменника – пендрина.

применяются у таких пациентов. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что ступенчатый фармакологический подход (табл. 2), который заключается в агрессивной диуретической терапии и направлен на поддержание определенного объема мочи (3-5 л/сут), может превосходить стандартную «противоотечную терапию», предполагающую применение стандартных высоких доз петлевых диуретиков у пациентов с кардиоренальным синдромом. Вопреки немногочисленности данных доказательной медицины, такой подход может быть целесообразным при развитии диуретикорезистентности.

Активация РААС способствует смещению кривой диуретического ответа, наблюдаемой при острой декомпенсации СН (рис. 2), что делает ее весьма соблазнительной терапевтической целью. Тем не менее механизмы действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензиногена являются достаточно сложными; эти лекарственные средства оказывают прямое натрийуретическое действие за счет способности ингибировать реабсорбцию натрия в нефроне, также они могут блокировать натрийурез, поскольку снижают артериальное давление. При СН уменьшается фракция выброса, однако указанные препараты чрезвычайно эффективны в увеличении сердечного выброса, поэтому их прием, как правило, продолжается. Блокада РААС, напротив, может навредить больным СН с сохраненной фракцией выброса, у которых уменьшение постнагрузки не сопровождается увеличением сердечного выброса.

Ремоделирование нефрона также может являться целесообразной терапевтической целью. Ter Maaten и коллеги, использовав фракционный клиренс натрия и лития, продемонстрировали, что 75% случаев диуретикорезистентности при острой декомпенсированной СН может объясняться активацией транспорта хлорида натрия в дистальном отделе нефрона. Учитывая эти данные, следует применять препараты, блокирующие реабсорбцию хлорида натрия в указанном отделе (метолазон или другие тиазидоподобные диуретики), хотя эффективность и безопасность данного подхода (получившего название «последовательная блокада нефрона») еще не изучалась в адекватных клинических исследованиях. Комбинация петлевого и тиазидного диуретика в ряде случаев может привести к массивному натрий- и калийурезу, поэтому тщательный длительный мониторинг является полностью оправданным. Результаты небольших исследований свидетельствуют, что пероральный метолазон при условии его комбинации с петлевым диуретиком также эффективен в нивелировании застойных явлений, как и в/в введение хлортиазида. Амилорид тоже может оказаться полезным в блокировании активированных натриевых каналов, как это отмечалось выше, а ингибиторы карбоангидразы, ингибирующие хлорид-бикарбонатный обменник пендрин, – стать наиболее эффективными препаратами при развитии метаболического алкалоза.

Длительность последовательной блокады нефрона при СН точно не определена. Традиционно диуретики резерва вводятся после развития резистентности к наиболее часто использующимся мочегонным препаратам, однако к этому времени дистальный отдел нефрона уже подвергнется значительному ремоделированию.

Альтернативные походы и дальнейшие перспективы

Теоретически экстракорпоральная ультрафильтрация является чрезвычайно привлекательным методом лечения, с ее помощью можно удалить избыток хлорида натрия и лишнюю жидкость с минимальной стимуляцией РААС и низким риском повторных госпитализаций по сравнению с таковым при использовании диуретиков. Исследование, сравнившее эффективность ультрафильтрации с пошаговым фармакологическим подходом (табл. 2) у пациентов с СН и кардиоренальным синдромом, продемонстрировало сопоставимую результативность этих методов в удалении жидкости, при этом значимая дисфункция почек и побочные эффекты чаще возникали в случае использования ультрафильтрации. Еще одно масштабное исследование было досрочно прекращено спонсором по причине чрезвычайно медленного набора пациентов. В настоящее время основным показанием для проведения ультрафильтрации больным СН является необходимость использования диализной терапии у пациентов с комбинированной сердечной и почечной недостаточностью.

С целью уменьшения почечной дисфункции и усиления натрийуреза предлагается комбинированное применение гипертонического раствора хлорида натрия и высоких доз петлевых диуретиков, однако эффективность этого подхода еще не изучена в надежных исследованиях. Появилась также новая форма выпуска фуросемида, предназначенная для подкожного введения, эта мера сможет облегчить использование «внутривенноподобных» диуретиков в амбулаторных условиях, что будет иметь особо важное значение как в оказании медицинской помощи, так и в ее стоимости. В настоящее время данная методика изучается в многоцентровом рандомизированном контролированном исследовании.

Таким образом, умелое применение диуретической терапии является основополагающим в успешном лечении СН. Понимание физиологических эффектов, а также фармакокинетических и фармакодинамических свойств мочегонных препаратов необходимо для их безопасного и эффективного использования. Несмотря на длительный опыт применения петлевых диуретиков, продолжающиеся фундаментальные и клинические исследования предоставляют уникальную информацию, необходимую для более результативного использования мочегонных средств и улучшения оказания медицинской помощи больным СН.

Таблица 2. **Фармакологический подход: ступенчатая терапия***

Уровень	Фуросемид			Метолазон**
	Предшествующая пероральная доза***	Болюс	Инфузия	Пероральный прием
1	≤80 мг	40 мг	5 мг/ч	Нет
2	81-160 мг	80 мг	10 мг/ч	5 мг/сут
3	161-240 мг		20 мг/	5 мг 2 р/сут
4	>240 мг		30 мг/ч	

*Примечания: * – цель терапии заключается в получении определенного суточного объема мочи 3-5 л вплоть до достижения клинической эуволемии. Первоначальный подход может включать в/в введение дозы фуросемида (разделенной на 2 инъекции), в 2,5 раза превышающей ранее принимавшуюся суточную дозу диуретика, или вышеописанный альтернативный инфузионный метод. Дозировка диуретика может увеличиваться ежедневно для достижения необходимого объема выделяемой мочи (3-5 л/сут) посредством перехода на следующую ступень, если количество выделяемой мочи меньше 3 л. ** - гидрохлортиазид (50 мг 2 р/сут) или хлорталидон (50 мг/сут) могут использоваться вместо метолазона. *** – доза фуросемида, равная 40 мг, считается эквивалентной 1 мг буметанида или 20 мг торасемида.*

Статья печатается в сокращении.

Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic Treatment in Heart Failure. N Engl J Med 2017; 377: 1964-75. DOI: 10.1056/NEJMra1703100

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Артеріальна гіпертензія: діагностика, немедикаментозні заходи

Імплементація національного фінського клінічного протоколу у практику і викладання сімейної медицини на додипломному рівні

Л.С. Бабінець

У статті проаналізовані актуальні аспекти доцільності впровадження в практику викладання дисципліни «загальна практика – сімейна медицина» на етапі додипломної освіти загальних положень європейських клінічних протоколів первинної медичної допомоги (Фінляндія) щодо артеріальної гіпертензії (АГ), алгоритмів клініко-лабораторної та інструментальної діагностики, немедикаментозних заходів ведення хворого на АГ.

АГ, за визначенням ВООЗ, являє собою синдром постійно підвищеного систолічного та/або діастолічного артеріального тиску (АТ) [1, 3]. АГ становить серйозну медико-соціальну проблему внаслідок високого рівня смертності, інвалідизації, а також у зв'язку з високим рівнем захворюваності. У 2015 р. АГ складала 122 на 100 тис. населення у Тернопільській області; 112 на 100 тис.– у Києві. Загалом в Україні налічується 9,7 млн хворих на АГ (не враховуючи Крим та анексовані території Донецької та Луганської областей). Внаслідок високої медико-соціальної значущості АГ у практиці лікаря первинної медичної допомоги (ПМД) викладання цієї теми у межах програми додипломної освіти становить надважливу проблему [2, 4].

Викладання триває упродовж 6 років на різних кафедрах, починаючи з теоретичних засад на молодших курсах і практичних аспектів, які відпрацьовуються упродовж освоєння клінічних дисциплін. Однак значущість формування чіткого структурованого знання цієї нозології та її клініко-діагностично-лікувальних аспектів на рівні ПМД важко переоцінити. Саме на етапі ПМД має відбуватися раннє виявлення АГ, проведення диференціальної діагностики, оцінка лабораторно-інструментальних параметрів, формуватися план ведення хворого із визначенням маршруту у різних клінічних ситуаціях, визначатися і контролюватися програма лікування і профілактики [1, 2].

Відповідно до рекомендацій МОЗ України все більш активно у клінічній практиці використовуються європейські та інші (американські, канадські та ін.) клінічні протоколи, що розроблені у передових цивілізованих країнах світу на основі доказових стандартів, які існують у медичній науці і практиці останніми роками. Це повинно стосуватись і процесу викладання дисципліни «загальна практика – сімейна медицина». На кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського медичного університету ім. І.Я. Горбачевського планується використовувати фінські клінічні протоколи для ПМД, які є у переліку рекомендованих МОЗ. Протоколи Фінляндії є чіткими, структурованими, зрозумілими для менталітету лікарів України [5-8, 9]. Важливим є той факт, що запит на використання саме цих протоколів надійшов від лікарів-практиків центра ПМД м. Тернополя, який є клінічною базою кафедри.

Важливим етапом засвоєння плану ведення хворого на АГ на етапі ПМД є виклад основних положень стосовно АГ, необхідних до реалізації у практику: визначити фактори ризику, супутні захворювання та обчислити загальний ризик серцево-судинних захворювань з метою його зменшення; мотивувати пацієнта змінити спосіб життя, що може знизити АТ і зменшити інші фактори ризику; виключити вторинну гіпертонію; лікування препаратом рекомендується, якщо, незважаючи на спосіб життя, рівень систолічного АТ ≥140 мм рт. ст. або діастолічний рівень АТ ≥90 мм рт. ст., виміряний під час огляду лікаря, а рівень домашніх вимірів або денний рівень амбулаторного моніторингу АТ ≥135/85 мм рт. ст.; метою лікування є зменшення систолічного АТ нижче 140 мм рт. ст. і діастолічного тиску до рівня нижче 90 мм рт. ст. (домашні виміри <135/85 мм рт. ст.). Для людей віком від 80 років цільовий рівень АТ становить <150/90 мм рт. ст. (домашні виміри <140/85 мм рт. ст.). Межі зменшення АТ нижчі, якщо пацієнт має діабет або ниркову хворобу.

Таблиця 1. **Відповідність значень АТ, отриманих різними типами вимірювань**

Тип вимірювання	Артеріальний тиск
Медичним працівником (офіс, клініка)	140/90 мм рт. ст.
Домашнє вимірювання	135/85 мм рт. ст.
Амбулаторний АТ – середній цілодобовий АТ	130/80 мм рт. ст.
Амбулаторний АТ – середній денний АТ	135/85 мм рт. ст.
Амбулаторне АТ – середній нічний АТ	120/70 мм рт. ст.

За фінським протоколом [9] чітко засвоюються загальні дефініції щодо АТ: підвищення АТ провокує серцево-судинну захворюваність і збільшує смертність безвідносно до рівня значущості; порогове значення для діагностики гіпертензії вважається 140/90 мм рт. ст., що відповідає домашньому вимірюванню 135/85 мм рт. ст.; оптимальний АТ нижче 120/80 мм рт. ст. (домашнє вимірювання <120/75 мм рт. ст.); нормальний АТ нижче 130/85 мм рт. ст. (домашнє вимірювання <125/80 мм рт. ст.); задовільний (високий нормальний) діапазон АТ становить 130-139/85-89 мм рт. ст. (домашнє вимірювання 125-134/80-84 мм рт. ст.); ізольована систолічна гіпертензія означає систолічний АТ ≥140 мм рт. ст., а діастолічний АТ <90 мм рт. ст.

Протокол вимагає дотримуватися такого алгоритму вимірювання АТ: тиск можна виміряти або за допомогою ртутного сфигмоманометра або перевіреного автоматичного пристрою; вимірювання проводиться на правій або лівій руках пацієнта у сидячому положенні; у разі виникнення діагностованої гіпертонії АТ вимірюється з обох рук для виявлення можливих відмінностей; якщо різниця в показаннях є значною (понад 10 мм рт. ст.), рука з вищими показниками повинна бути використана для майбутнього моніторингу АТ; домашній та амбулаторний 24-годинний моніторинг АТ здійснюється з використанням недомінуючої руки; пропонуються правила вибору правильної манжети. Для виявлення ортостатичної гіпотонії також вимірюється АТ, особливо у літніх пацієнтів і діабетиків, причому відразу, як пацієнт встав, лежачи і знову через 2 хвилини після стояння.

Важливим етапом протоколу є встановлення рівня АТ пацієнта. Діагноз гіпертензії ґрунтується на вимірах АТ, проведених у лікаря (середнє значення – 4 подвійні вимірювання, проведені в різні дні) та вдома (середні подвійні вимірювання, проведені вранці та вечорами від 4 до 7 діб) або за рівнями АТ за допомогою амбулаторного 24-годинного моніторингу. Для визначення відповідності значень АТ, отриманих різними типами вимірювань, рекомендовано користуватися табл. 1. Графік подальшого спостереження за новим пацієнтом визначається на основі встановленого рівня АТ. Вимірювання вдома проводиться в сидячому положенні за допомогою автоматичного пристрою на плечі; два заміри виконуються як вранці, так і ввечері упродовж 4-7 днів. Рівень домашнього АТ визначається шляхом обчислення середнього значення ранкових і вечірніх показників. Дані, отримані упродовж перших 4 днів, достатні для оцінки необхідності терапії.

24-годинний амбулаторний моніторинг АТ може бути показаний для дослідження ефективності лікування препаратами (щонайменше 3 препаратами, що використовуються), гіпотензивних епізодів під час лікування, пароксизмального збільшення або зниження АТ, нічного АТ або значної розбіжності між вимірами у себе вдома і в клініці.

Для гіпертензії притаманне явище підвищення АТ у пацієнта, коли вимірюється лікарем або медсестрою в клініці (офісі), а домашні показники АТ або денні амбулаторні показники АТ перебувають у межах норми. Синдром білого халата може бути предиктором розвитку стійкої гіпертонії та вимагає регулярного спостереження для оцінки потреби в лікуванні препаратами. Рішення щодо лікування грунтуються як на домашніх АТ, так і на амбулаторних вимірюваннях АТ та на факторах ризику пацієнта.

При псевдогіпертензії АТ підвищений і погано реагує на ліки, але пошкодження органа-мішені не відбувається. Хворі, як правило, є літніми людьми. Псевдогіпертензія викликана кальцинацією плечової артерії. Вимірювання АТ за вихідними значеннями зовнішньої манжети часто помилково перевищують реальний внутрішньоартеріальний тиск. У такому разі звернення до спеціаліста, який підтверджує діагноз, часто буває виправданим.

Таблиця 2. **Історія хвороби пацієнта з гіпертензією**

Підрозділи, що підлягають розгляду	Детальніше:
Сімейна історія: • батьки; • брати і сестри	• гіпертензія; • цукровий діабет 2 типу; • дисліпідемія; • раннє коронарне та цереброваскулярне захворювання; • чоловіки віком до 55 років; • жінки віком до 65 років;
Інші захворювання серця та ангіопатії	• коронарне захворювання серця (історія інфарктів міокарда); • цереброваскулярні захворювання (інсульт, ТІА); • периферійне судинне захворювання; • лівошлуночкова дисфункція (постінфарктна, кардіоміопатії); • серцева недостатність; • значні клапанні дефекти; • аритмії;
Інші умови, що впливають на лікування	• діабет; • ниркова хвороба; • астма; • подагра
Клінічний перебіг гіпертонії	Початок, прогрес, тяжкість
Поточний препарат	• естрогеновмісні контрацептиви; • препарати, що заміщують гормони, до складу яких входять естроген або тестостерон; • глюкокортикоїди, мінералокортикоїди; • анаболічні стероїди; • протипростудні, що містять симпатоміметики, протикашльові та протиалергічні препарати; • протизапальні аналгетики, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2 (підвищують АТ і пом'якшують ефект антигіпертензивної терапії); • інгібітори кальцинурину (циклоспорин і такролімус); • еритропоетин; • деякі антидепресанти (наприклад, венлафаксин, дулоксетин, а також інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти та силективні інгібітори зворотного захвату сиротоніну); • антипсихотичні препарати другого покоління (клозапін, рисперидон, кветиапін); • деякі протиракові препарати
Спосіб життя	Дієта Споживання солі Тип жирів Фрукти і овочі у раціоні Вага та її коливання Вправи та інша фізична активність Продукти, що містять екстракт лакриці Алкоголь Куріння Вживання наркотиків (особливо амфетамін, кокаїн та інші стимулятори)
Стрес	Напружені емоційні та соціальні чинники

Клінічний протокол, за яким працюють фінські медики на етапі ПМД, рекомендує такі початкові дослідження. Пацієнтові з високим АТ треба пройти базові обстеження, а також оцінку факторів ризику серцево-судинних захворювань, загального серцево-судинного ризику та пошкодження органів-мішеней. Результати оцінки разом із рівнем АТ використовуються для планування лікування.

Заповнюється уніфікована історія хвороби пацієнта з гіпертонією (табл. 2).

Фізичне обстеження складається з аускультації серця і легенів, артерій сонної артерії, черевної артерії, ниркової артерії, стегнової артерії); пальпації артерій (радіальна, черевна, стегнова, тильна стопи та задньогомілкова) і живота (печінка та нирки), визначення наявності набряків на ногах; визначення ваги, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), об'єму талії; дослідження очного дна, якщо діастолічний АТ перевищує 120 мм рт. ст. (найбільш показово – фото очного дна).

Лабораторні та інструментальні дослідження містять у собі визначення таких параметрів: креатинін плазми та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); калій (гіпокаліємія – первинний гіперальдостеронізм) і натрій; загальний аналіз крові з кількістю тромбоцитів, глюкози в крові натще, загальний рівень холестерину в плазмі крові, HDL-холестерин, холестерин ЛПНП та тригліцериди; біохімічний аналіз сечі (білок, гемоглобін) та співвідношення сечі альбумін/креатинін; мікроальбумінурія є ранньою ознакою ураження нирок; мікроальбумінурія: співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі 3-30 мг/ммоль або альбумін за 24 години збору сечі 30-300 мг/24 год; протеїнурія (макроальбумінурія): співвідношення сечі альбумін/креатинін >30 мг/ммоль або 24-годинна сеча – альбумін >300 мг/24 год; аналізи сечі часто не виявляють мікроальбумінурії; вони дають позитивний результат (+), коли концентрація альбуміну становить 200-300 мг/л.; визначення у плазмі NT-proBNP (при підозрі на серцеву недостатність).

Також до цього алгоритму додають такі дослідження: електрокардіографічна (ЕКГ) діагностика для виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ); рентген грудної клітки (при підозрі на серцеву недостатність); ехокардіографія у разі потреби (якщо ЕКГ тяжко інтерпретувати, або непридатна для оцінки ГЛШ, або серцева недостатність невідомого походження, невстановлений клапанний дефект, фібриляція передсердь, раніше не досліджувана чи інша значима аритмія); ультрасонографія нирок, якщо показана (якщо ШКФ <30 мл/хв або у пацієнта є протеїнурія (у сечі альбумін >300 мг/24 год); при підозрі на вторинну гіпертензію проводять дослідження за протоколами етіологічного захворювання та місцевими протоколами; також можна проконсультуватися з вузьким фахівцем, якщо це необхідно; тиреотропний гормон і вільний Т4 (захворювання щитоподібної залози); плазмовий ренін та альдостерон (вранці після 30-хвилинного відпочинку у ліжку) при гіпокаліємії; короткий тест з 1,5 мг дексаметазону (синдром Кушинга); 24-годинна сеча; метанефрин і норметанефрин плазми (феохромоцитома); іонізований кальцій плазми (гіперпаратиреоз).

У протоколі чітко визначені показання для направлення до спеціаліста: гіпертонічні невідкладні стани – лікуються за стандартами невідкладної допомоги; підозра на вторинну гіпертензію; молодий пацієнт (до 30 років); систолічний АТ більше 220 мм рт. ст. або діастолічний АТ більше 120 мм рт. ст.; АГ з раптовим початком або швидким прогресуванням; лікувальні потреби не задовольняються навіть потрійною або 4-компонентною медикаментозною терапією; ознаки або симптоми, що вказують на вторинні причини гіпертонічної хвороби; істотні пошкодження органів-мішеней (ГЛШ, альбумінурія, інструментальні висновки); порушення нирок; гіпокаліємія без діуретиків; сильна підозра на псевдогіпертензію; труднощі при підборі терапії; гіпертензія під час вагітності.

Наступні підрозділи протоколу присвячені алгоритмам ведення хворих на АГ, які мають достатній рівень доказовості (РД).

Чітко відпрацьовані складові немедикаментозного лікування: підвищений АТ може бути зменшений за рахунок обмеження споживання солі (РД А) – рекомендація полягає в тому, щоб зменшити споживання солі в їжі до рівня нижче 5 г на добу (Na <2000 мг/добу), підвищує ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину, бета-блокаторів та діуретиків; збільшення споживання овочів, фруктів, ягід та цільнозернових продуктів; адекватне споживання калію: жінки >3100 мг/добу та чоловіки >3500 мг/добу; достатній щоденний прийом кальцію (РД А) з молочних продуктів (без жиру або з низьким вмістом жиру); якщо необхідно, суплементація кальцію; збільшення споживання харчових волокон і магнію може знизити АТ; зниження ваги (РД В) – втрата всього лише 5-10% від базової ваги знижує АТ з надмірною вагою (ІМТ 25-29,9 кг/м^2) та ожирінням (ІМТ ≥30 кг/м^2) пацієнтів; помірне вживання алкоголю (РД А) – тижневе споживання повинно бути менше 100 г (менше 9 стандартних одиниць) для жінок та менше 160 г (менше 14 стандартних одиниць) для чоловіків, надмірне вживання алкоголю підвищує ризик інсульту та може послабити ефективність антигіпертензивного лікування; регулярні фізичні вправи (РД А) – спортивна ходьба або інші аеробні вправи із середньою інтенсивністю (частота серцевих скорочень 65-75% від максимальної частоти серцевих скорочень) упродовж 30 хв принаймні п'ять разів на тиждень; уникнення продуктів, що містять лакрицю.

Також вказані немедикаментозні заходи, які зменшують загальний ризик розвитку серцево-судинних захворювань: переваги, отримані при коригуванні кількості та якості споживаних жирів, головним чином впливають на серцево-судинні чинники ризику, крім гіпертензії; необхідно вибирати знежирені харчові продукти або продукти з невеликою кількістю насичених жирів; рекомендовано помірну кількість маргарину та рослинних олій; риба щонайменше двічі на тиждень (здорові риб'ячі жири); ріпакова олія та маргарин, що виготовляється з неї, споживання яких збільшує отримання омега-3-поліненасичених жирних кислот; припинення куріння.

Висновки

Імплементація європейських протоколів для первинної медичної допомоги (Фінляндія) в клінічну практику і викладання сімейної медицини на додипломному рівні дозволить наблизити лікарські підходи до діагностики і ведення хворих на АГ до світових стандартів, відпрацювати чіткі алгоритми тактики сімейного лікаря для ефективної курації пацієнтів з підвищеним АТ.

Список літератури знаходиться в редакції.

ТРЕТІЙ
АКАДЕМІЧНИЙ СИМПОЗІУМ
З ПЕДІАТРІЇ

25-27 жовтня 2018 року, м. Львів.

Шановний колего!
Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції
з міжнародною участю «**Третій академічний симпозіум з педіатрії**»,
який буде проводитись 25-27 жовтня 2018 року м. Львів.
Адреса проведення заходу: м. Львів, вул. Матейка 6, готель «Дністер»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

25-27 жовтня 2018
АКАДЕМІЧНИЙ СИМПОЗІУМ З ПЕДІАТРІЇ

НАУКОВІ НАПРЯМКИ:
- педіатрія;
- дитяча гастроентерологія;
- дитяча пульмонологія;
- дитяча алергологія;
- дитяча нефрологія;
- дитяча дерматологія;
- дитяча отоларингологія;
- дитяча ортодонтія;
- дитячі інфекційні хвороби;
- невідкладні стани у дітей;
- інше.

Media.med

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА ІІ ПІВРІЧЧЯ 2018 РОКУ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Подільські дні онкології. З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби хмельницької області»
7-8 вересня **м. Кам'янець-Подільський**
Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Куратор - Мороз В'ячеслав Анатолійович
Головний лікар Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, к.м.н.

Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи клінічної неврології»
27-28 вересня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Академія практикуючих неврологів
Куратор - Соколова Лариса Іванівна
Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»
18 жовтня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна
Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»
1-2 листопада **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Куратори:
Чабан Олег Созонович
Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Хаустова Олена Олександрівна
Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»
15 листопада **м. Київ**
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, доцент, Заслужений лікар України

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України»
Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в соціальній мережі @mediamedconferences
ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ
+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор; **Р.В. Савина**, д.м.н., г. Киев

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

И.М. Трахтенберг

Р.В. Савина

«Ломать не строить» – так гласит народная мудрость. Это может показаться банальным, но то, с какой легкостью в нашей стране уничтожается то, что нарабатывалось веками и успешно работало десятилетиями, не поддается никакой логике. Однажды в нашей истории мы это уже проходили, результат – голод, нищета, болезни. Сегодня картина аналогична: в XXI веке люди умирают от инфекций, с которыми было покончено в 20-е годы XX столетия. В связи с этим хочется напомнить историю зарождения и развития санитарной службы.

Первое научное обоснование гигиена получила еще в 400 году до н.э. в сочинениях Гиппократа, где было впервые сформулировано учение о «среде» и высказана мысль о необходимости рассматривать человека в связи с окружающим миром. Однако возникновение гигиены как науки многие авторы связывают с именем Галена (131-200 гг. н. э.). Если Гиппократ говорит о гигиенических заботах для здорового человека, то Гален пытается установить причины болезни, основываясь на анатомии и физиологии человека [21]. Дальнейший более чем 1000-летний путь развития и осмысления идей Галена прошел через гигиенические воззрения Абу Али Ибн-Сины (Авиценны), от эмпирических наблюдений и обследований до экспериментальных исследований с использованием самых сложных методических приемов, новейшего медицинского оборудования и компьютерных технологий.

Среди причин возникновения многих болезней Авиценна уже тогда в первой книге «Канона» выделяет немало факторов окружающей среды. Например, подробно рассмотрен вопрос о «хорошем воздухе», месте жительства, приведены высказывания о качестве воды, рассматриваются вопросы гигиены питания. Эти взгляды не утратили своей актуальности и до настоящего времени, многие его указания лежат в основе современной гигиенической науки [22].

Н.Б. Коростелев (1996), проанализировав пути познания влияния различных факторов на здоровье человека, выделяет четыре периода в истории развития отечественной гигиены. Первый из них – народная гигиена (до X в.), когда медико-гигиеническая практика людей проявлялась в обычаях, нравах, традициях народа, направленных на охрану здоровья. Второй период – эмпирическая гигиена (с X по XIX век), для которой характерно наблюдение как основной метод познания. Третий период автор определяет как экспериментальную и социальную (общественную) гигиену (60-е годы XIX в. – 20-е годы XX в.), в основе которого лежат эксперимент и систематический социал-гигиенический анализ. Начало четвертого периода автор относит к 20-м годам XX ст. и определяет его как гигиену углубленных исследований и точных регламентаций [23].

И.А. Нуштаев (1999) отдельно выделяет религиозно-общинный (до 1581 г.) период развития отечественной медицины, когда был основан Аптекарский приказ, и государственно-централизованный период (до 1864 г.) – время введения земства в России – как одни из главных периодов развития общественной гигиены в России [24].

Первые гигиенические мероприятия в России получили распространение еще во времена Ивана III. С.М. Соловьев пишет, что в конце XV в. Иван III заботился о недопущении распространения заразных болезней из-за границы. В это время стали появляться различные способы карантизации городов [25]. Много внимания санитарно-предупредительным мероприятиям уделяли Петр I и Екатерина II [26].

Огромное значение в становлении и развитии гигиенических идей в Украине имело Харьковское медицинское общество. Образовано оно было по инициативе профессора В.Ф. Грубе 23 марта 1861 г., то есть за несколько лет до начала земского периода в истории медицины. С самого начала своей деятельности члены общества поднимали санитарно-гигиенические вопросы, которые широко обсуждались на заседаниях Общества, ибо эпидемические проблемы невозможно было решить без улучшения условий жизни народа [11].

В 1902 г. М.И. Шварц сделал доклад на заседании Общества «Бактериологические анализы харьковской водопроводной воды в 1901 г.», где сообщил, что из 64 анализов воды харьковского водопровода в 8 и 12 пробах вода найдена «скверной» и «очень скверной», а в 9 пробах «бактерий так много, что нельзя сосчитать». Автор приходит к заключению, что «в деятельности водопровода происходят какие-то ненормальности: то вода удовлетворяет строгим требованиям, то она никуда не годна и с внешней стороны крайне непривлекательна». Таким образом, ученые и врачи обращали свое внимание и внимание общественности не только на бактериологические показатели качества воды, но и на ее органолептику.

Интерес членов Общества распространялся на различные направления гигиенической деятельности. Так, например, П.Н. Лащенко говорил о необходимости создания «гигиенических отрядов на театре войны», где требуются широкая деятельность по дезинфекции помещений и одежды, инспекции пищевых продуктов и воды, проведение лечебных и профилактических мероприятий.

Кроме того, появляются сообщения «Практическое применение некоторых химических средств для очистки питьевой воды в приходах», «О разложении осадков в загнивателях при биологической очистке воды», «О некоторых врачебных и санитарных организациях Петербурга». Это были одни из первых научных исследований в области гигиены.

В феврале 1905 г., рассмотрев предложения Пироговского общества о необходимости изменения условий жизни народа, Харьковское медицинское общество создало ряд комиссий для изучения вопросов врачебно-санитарного дела. В сообщениях, подготовленных по этому вопросу, описывались «картины слабого развития санитарии» (С.Н. Игумнов), «плохого питания населения и воздушной голодовки» (М.А. Френкель); А.М. Мамутов и А.К. Гань представили материалы о смертности в Российской империи. П.А. Сергиевским было указано на общие тенденции, препятствующие санитарному благосостоянию населения, на произвол бюрократии, «порой игнорирующей даже Высочайшие указы». Нужно сказать, что это были не только декларативные высказывания. Члены Общества боролись и добивались практического воплощения своих идей. Так, в 1908 г. в Харькове были приняты предохранительные противохолерные меры. Но речь уже шла о необходимости постоянных, а не временных мер, в связи с чем было вынесено решение «указать городской управе о необходимости увеличения числа санитарных врачей, постоянных врачебных участков, организации санитарных попечительств, бактериологических лабораторий и т. п.

Таким образом, Харьковское медицинское общество одним из первых в Украине провозглашало идеи научного подхода к решению вопросов санитарного благополучия народа. Издаваемые им труды имели большое научно-практическое значение не только для Украины, но и для всей Российской империи.

В 60-е годы X1X века в Германии начали складываться научные основы гигиены. Ее фундамент был заложен Максом Петтенкофером. По его инициативе и под его руководством в Мюнхене была открыта первая в мире кафедра гигиены. М. Петтенкофером была воспитана первая школа гигиенистов. М. Петтенкофером и его учениками Р. Эммерихом, М. Рубнером, К. Леманном и др. были подготовлены к гигиенической деятельности и некоторые русские врачи, составившие в дальнейшем первое поколение русских ученых-гигиенистов. Первыми из учившихся у М. Петтенкофера русских были В.А. Субботин, А.И. Якобий и А.П. Доброславин.

Открытие кафедры гигиены в Украине взял на себя Киевский университет св. Владимира еще в 1865 г. Для подготовки к профессорскому званию в 1869 г. за границу был направлен доцент В.А. Субботин, который и возглавил ее в 1871 г. Его работы в дальнейшем были направлены на изучение вопросов общей гигиены [27-30].

Научная работа в области гигиены в дореволюционной Украине проводилась главным образом на медицинских факультетах университетов в Киеве, Харькове, Одессе и в отдельных бактериологических институтах, однако масштабы ее были невелики. Особый вклад в ее развитие внесли наши выдающиеся гигиенисты и санитарные врачи А.П. Доброславин, Ф.Ф. Эрисман, Г.В. Хлопин, В.А. Субботин, П.Н. Диатропов, Н.И. Тезяков, С.Н. Игумнов и др. Впервые научное изучение вопросов гигиены в Украине началось еще в XIX веке на кафедрах медицинского факультета Университета св. Владимира.

В развитии гигиенических знаний большую роль сыграли не только ученые-гигиенисты и санитарные деятели, но и прогрессивные ученые других медицинских специальностей, понимавшие исключительно важное значение профилактических вопросов в предупреждении заболеваний [31].

Во второй половине XIX в. развитие капитализма, рост промышленности, строительство городов, фабрик, заводов, Крымская война, большое перемещение народных масс после реформы 1861 года вызвали существенные изменения в санитарном состоянии страны, широкое распространение инфекционных болезней. Это обусловило необходимость организации системы государственного санитарного надзора, развития гигиенической науки и подготовки специалистов в этой области.

Вопросы создания самостоятельных кафедр гигиены неоднократно поднимали М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин и многие другие известные клиницисты. Будучи членом Временного медицинского комитета при министерстве народного просвещения, Н.И. Пирогов принимал активное участие в организации медицинского факультета Киевского университета. В числе 10 кафедр медицинского факультета он полагал целесообразным иметь кафедру гигиены и истории медицины, а также кафедру медицинской полиции, судебной медицины и токсикологии.

В годы пребывания в должности попечителя Киевского учебного округа (с 1858 по 1861 год) Н.И. Пирогов вместе с прогрессивными учеными медицинского факультета высказывал свой взгляд относительно ведущей роли медицины предупредительной. Это нашло широкое отражение в его научной, педагогической и общественной деятельности [32].

Среди зачинателей и пропагандистов санитарно-гигиенического направления в отечественной медицине были анатом А.П. Вальтер и патолог Н.А. Хржонщевский, которые еще в начале 60-х годов XIX ст. отстаивали значение гигиены как науки, способной решать вопросы борьбы с высокой заболеваемостью, эпидемиями и смертностью населения. А.П. Вальтер считал, что врач должен быть прежде всего гигиенистом. Н.А. Хржонщевский был одним из основателей санитарного просвещения как новой формы распространения гигиенических знаний. Кроме того, будучи председателем Общества киевских врачей, Н.А. Хржонщевский в 1887 г. поставил вопрос об открытии при Обществе санитарно-гигиенической станции. Это предложение не было реализовано, тем не менее в определенной мере оно поспособствовало решению вопроса об открытии в 1891 г. Киевской городской санитарной станции [33, 34].

История становления и развития кафедр гигиены в Киевском университете св. Владимира в середине XIX в., а также роль передовых умов Украины в формировании гигиены как научной дисциплины подробно освещены в диссертации И.М. Макаренко (1964) [14]. Важно отметить, что с первых дней руководства кафедрой гигиены (с 1871 по 1893 год) профессор В.А. Субботин в своих научных исследованиях широко освещал вопросы гигиены. Так, в 1873 г. в работе «По вопросу о городской больнице» он обосновывает необходимость строительства больниц и указывает на ряд гигиенических требований, улучшающих условия лечения больных. В 1879-1880 гг. им было проведено обследование заводов Киевской губернии, результаты которого были опубликованы в работе «Порча воды в прудах и реках свеклосахарными заводами Киевской губернии (1881). В статье «Самоочищение речной воды» (1884) В.А. Субботин научно обосновывает необходимость санитарной очистки городов. В 1882 г. В.А. Субботиным был выпущен первый в России учебник гигиены «Краткий курс гигиены» [35].

В.А. Субботин принимал деятельное участие в проведении ряда мероприятий, направленных на улучшение санитарного состояния города, вместе с другими профессорами университета возглавил борьбу с эпидемией тифа в киевских тюрьмах [36].

С 1893 по 1914 год кафедрой гигиены руководил В.Д. Орлов, научно-исследовательская деятельность которого была сосредоточена на вопросах санитарного благоустройства населенных мест, гигиены жилищ и гигиены водоснабжения. В 1900-1908 гг. из-под его пера вышел ряд научно-практических работ, среди них: «К вопросу о гигиене улиц г. Киева», «О водоснабжении г. Киева», «Питьевая вода как источник и носитель болезней», «Борьба с пылью в жилых помещениях» и др. Может быть, с точки зрения сегодняшней гигиенической науки затронутые в этих работах вопросы освещены недостаточно, но они указывают на важность поднятых проблем и, конечно, предвосхищают дальнейшее их развитие [37].

К началу XX ст. наметилась явная тенденция к дифференциации гигиенических знаний, формированию самостоятельных направлений. Этому в определенной мере способствовало введение приват-доцентских курсов по эпидемиологии и статистике. Первым в Киевском университете эти курсы начал читать А.В. Корчак-Чепурковский в 1903 г., который на протяжении ряда лет возглавлял санитарное бюро Киевской городской управы. Научный интерес А.В. Корчака-Чепурковского касался больше вопросов социальной гигиены – санитарного состояния населения и организации санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Параллельно приват-доцентский курс в университете читал А.П. Скворцов. Как руководитель санитарного отдела Киевской земской управы, он активно участвовал в разработке методов обеззараживания днепровской воды и других санитарно-гигиенических мероприятиях. Это было одной из важных мер в борьбе с эпидемиями холеры. А.П. Скворцов опубликовал ряд статей: «К вопросу о борьбе с холерой» (1907), «О санитарном законодательстве и санитарном праве» (1911) и др. [32].

Профилактическое направление развития медицины в России и Украине реализовалось с первых лет советской власти, о чем свидетельствуют декреты: «О мерах борьбы с эпидемиями» (10.04.1919); «Об обязательном оспопрививании» (10.04.1919); «О санитарно-пропускных пунктах на вокзалах Москвы» (13.05.1920) и др. [38].

Гигиена как наука начала формироваться в Украине фактически после 1917 года. Связано это было с тяжелыми санитарными последствиями Первой мировой и гражданской войн. Украина была охвачена эпидемиями. Были разрушены многие города и села, нарушены нормы питания населения, в плачевном состоянии находились объекты коммунального хозяйства, водоснабжение, канализация и др.; 28 водопроводов общественного пользования, имевшихся на то время в Украине, работали нерегулярно из-за отсутствия отопления, неисправности машин и разводящей сети. Население вынужденно пользовалось сомнительными источниками водоснабжения. Не в лучшем состоянии была и канализационная сеть. Однако самой отсталой отраслью коммунального хозяйства Украины была очистка городов. Тяжелое санитарное состояние республики усугублялось высокой миграцией населения, крайней скученностью, плохой работой транспорта.

Санитарные последствия войны сжимали страну железными тисками. Одна за другой прокатывались волны эпидемий сыпного, брюшного, возвратного тифа, холеры и других инфекций. В Украине за 4 года пандемии паразитарными тифами переболели около 10 млн человек, умерли не менее 750 тыс. [39].

Позже, в 1927 г., в статье «Эпоха великих эпидемий 1920-1922 гг.» А.Н. Марзеев писал: «Медицинский персонал месяцами не получал какой либо зарплаты, не получал одежды, питался скудным пайком, работал безо всякого кодекса труда, без всякого страха и даже осторожности. Люди шли работать в наиболее опасные очаги и неминуемо заражались. Во всей мировой истории медицины мы не найдем другого такого примера героического, самоотверженного и бескорыстного служения медицинского персонала» [40].

В начале 1919 г. был создан Наркомздрав УССР, при котором был организован санитарно-эпидемиологический отдел. Повсеместно учреждались рабочие комиссии по борьбе за чистоту и санитарный порядок, проводились недели оздоровления, возникало много других самодеятельных форм общественной инициативы. Все это играло на первом этапе определенную роль в становлении санитарного дела [41, 42].

Вместе с тем санитарное состояние республики улучшалось медленно. Санитарной организации как системы не существовало. Были отдельные станции (малярийные, прививочные, пастеровские пункты и т. п.), санитарные врачи и эпидемиологи были рассеяны по разным подразделениям, не было надлежащей лабораторной базы.

Что касается предупредительного и текущего санитарного надзора по всем гигиеническим отраслям, то он осуществлялся одним и тем же санитарным врачом. Только в некоторых крупных городах Украины были введены должности санитарно-жилищных инспекторов. Так, в 1921 г. санитарная организация Украины насчитывала лишь 167 врачей. Слабость и ограниченные возможности заставляли санитарную организацию на первых порах заниматься проведением главным образом общего санитарного надзора. Если в городах он осуществлялся санитарными врачами и санитарными инспекторами, то в сельской местности – участковыми врачами совместно с санитарными комиссиями [43]. Говоря о санитарном надзоре, можно констатировать, что последний «проводился очень слабо, местами его почти нет» [44]. Как подчеркивал А.А. Грандо: «Санитарные врачи, как и врачи других профилей, в большинстве своем работали на эпидемии. И хотя санитарно-гигиеническая работа тесно переплеталась с противоэпидемической борьбой, дополняя друг друга, это не было одним и тем же. Санитарный надзор требовал постоянного осуществления, а эпидемии этому мешали, отвлекая все средства и силы на себя» [45].

В 1922 г. на III Всеукраинском съезде бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей А.Н. Марзеев выступил с проектом построения санитарной организации в Украине. Проект был одобрен съездом, и А.Н. Марзеев был избран на должность заведующего санэпидотделом Наркомздрава Украины [46]. Кардинальными вопросами новой санитарной организации были улучшение материального и правового положения санитарных врачей; привлечение к работе санитарных врачей, ушедших работать в другие отрасли медицины. Первого июня 1923 г. был принят декрет Совнаркома УССР «О санитарных органах республики», имевший важное значение для всех отраслей гигиены. Этим декретом были определены задачи санитарных органов, указаны их права и обязанности, установлен порядок принятия обязательных санитарных постановлений, а также сформулированы организационные принципы проведения санитарных и противоэпидемических мероприятий.

На том этапе санитарная организация поставила перед собой задачу изучить фактическое состояние республики, жилищные условия и санитарный быт населения. Это был один из первых научно-практических шагов молодой санитарной организации Украины. «Произведенные санитарные обследования,– писал академик Д.К. Заболотный,– представляют огромную ценность и могут служить показательным образом, как производить подобные исследования и дальше» [47].

Много внимания было уделено и другим вопросам гигиены: изучению водоснабжения и очистки стоков, что способствовало появлению 29 июля 1925 г. постановления СНК УССР, которым впервые регламентировался спуск сточных вод в водоемы; многое было сделано в области гигиенических основ проектирования и типизации медико-санитарных учреждений. Много работ в 1920-1924 гг. были посвящены изучению и описанию жилищно-бытовых условий украинского села. Организацией и проведением этих мероприятий занимались А.Н. Марзеев и С.А. Томилин, а также старейший санитарный врач А.В. Глико.

На съездах и санитарных советах работники санитарной организации ставили вопросы санитарного обследования и борьбы с инфекциями. На новом этапе своей деятельности, начавшемся в 1923 г., были поставлены вопросы восстановления и благоустройства городов, разрушенных войной. Начавшееся жилищное строительство потребовало организации предупредительного и текущего санитарного надзора.

Эти темы обсуждались на II Всеукраинском санитарном совете. После его проведения санитарная организация Украины перешла от противоэпидемической на санитарную работу, зародился предупредительный санитарный надзор [48].

Первую санитарную станцию организовал Ф.Ф. Эрисман в Москве в 1891 г. В Киеве в декабре того же года также была учреждена санитарная станция в помощь исполнительной санитарной комиссии, но создание в Украине санитарно-эпидемиологических станций как ведущих комплексных учреждений было провозглашено и организационно оформлено лишь в октябре 1927 г. на VI Всеукраинском санитарном совете. А.Н. Марзеев выдвинул и практически реализовал идею санитарной станции как новой формы организации санитарно-противоэпидемической службы страны.

Однако трудно было осуществлять санитарно-эпидемиологическое дело без научной основы. И первым это понял опять таки А.Н. Марзеев. В 1922-1924 гг. отмечались попытки проведения научно-исследовательской и научно-практической работы, связанной с различными вопросами коммунальной гигиены, часть которых выполнялась работниками санитарных организаций, часть – научными сотрудниками санитарно-гигиенических отделов санитарно-бактериологических институтов Днепропетровска, Харькова, Киева, Одессы, которые изучали проблемы питьевой воды, сточных вод промышленных предприятий, жилищно-коммунального строительства и др. Так, на том же III Всеукраинском съезде бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей в 1922 г. санитарной организацией была поставлена задача изучить фактическое санитарное состояние республики, жилищные условия населения и его санитарный быт. Это имело целью в первую очередь сбор исходных материалов для разработки конкретных оздоровительных мероприятий. Проведенное в 1923 г. обследование дало ценный материал по основным вопросам санитарного состояния республики. В том же году по линии ЦСУ Украины было проведено описание 26 округов Украины по специальной программе, в которую входили и разделы по гигиене.

Необходимо отметить, что на проведение этих работ ассигнований выделено не было, и только благодаря самоотверженности санитарных и участковых врачей выборочное обследование было успешно завершено. Немаловажная заслуга в этом принадлежала С.А. Томилину – видному ученому и организатору здравоохранения, который принимал активное участие в разработке методики и обобщении материалов обследования. В частности, результаты обследования 1923 г. нашли свое отражение в книге С.А. Томилина «Материалы о социально-гигиеническом состоянии украинской деревни» (1924). Эту работу принято считать первой коллективной работой украинских санитарных врачей [49].

Вопросам изучения и проектирования городского жилища были посвящены работы Н.И. Кондратьева, С.А. Марковича, А.И. Ефимова, Л.Н. Розова и др., а работа В.А. Углова касалась экспериментального жилищного строительства. Многие из выполненных работ позволили определить связь между городским жилищем и заболеваемостью населения туберкулезом [54-58].

В дальнейшем целенаправленными, плановыми и систематическими мероприятиями в этом направлении в Украине занялись ряд научно-исследовательских учреждений. Тем не менее первые работы, выполненные в 1920-х годах санитарными врачами, в период восстановления народного хозяйства, имели огромное значение для проведения подобной деятельности в будущем. Важно и то, что эти работы способствовали внедрению в практику здравоохранения гигиенических принципов.

Из других научных испытаний, которые выполнялись в Украине, следует указать на работы по установлению универсальных методов исследования воды, такие как «К вопросу об установлении однообразных способов санитарно-бактериологического исследования воды» И.П. Ангилейко (1923) [59], «К вопросу об умягчении питьевых вод» (1923) М.А. Хмельницкого [60] и др. К более позднему периоду (1925-1928 гг.) относятся труды В.Н. Демьяненко, И.Г. Петренко, С.И. Златогорова. Профессор микробиологии С.И. Златогоров, впоследствии директор первого украинского бактериологического института, уделял много внимания вопросам обеззараживания питьевой воды.

Большую работу по химическому изучению режима реки Северный Донец провели сотрудники Харьковской санитарной лаборатории в 1925-1926 гг., возглавляемой В.Г. Соболевым, видным санитарным деятелем Украины. По данным А.И. Берзина, в 1925 г. санитарными врачами Украины было проведено санитарное описание 35 городских водопроводов [61-63].

Исключительное значение для становления и развития коммунальной гигиены имели водопроводные и санитарно-технические съезды, одиннадцать из которых прошли до 1917 года. Вначале они носили чисто технический характер, однако со временем на них все чаще поднимались гигиенические проблемы. Окончательно вопрос о целесообразности участия Наркомздрава в рассмотрении проектов крупных санитарно-технических сооружений был решен на XII Всероссийском водопроводном и санитарно-техническом съезде в 1922 г., после обсуждения доклада А.Н. Сысина «Санитарное состояние России за годы войны и революции». На XIV съезде, состоявшемся в 1927 г. в Харькове, особый интерес вызвал доклад А.Н. Марзеева «Санитарное состояние Украины», который стимулировал делегатов к принятию развернутой программы действий, причем не только в Украине.

В целом эти съезды сыграли большую роль в борьбе за санитарное оздоровление населенных мест. Они были тесно связаны с запросами времени и определяли роль

Продолжение на стр. 72.

И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор; **Р.В. Савина**, д.м.н., г. Киев

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

Продолжение. Начало на стр. 70.

санитарных органов в решении санитарно-технических и гигиенических вопросов. На II Всесоюзном водопроводном съезде отмечалось, что объем и качество исследовательских работ еще недостаточны и что необходимо организовать систематическое изучение рек Украины.

Через два года на III Всесоюзном водопроводном съезде (1929) многие доложенные работы имели большое значение не только в практическом, но и в теоретическом отношении. Из них заслуживают внимания доклады Л.М. Горовиц-Власовой, С.А. Браиловского, С.В. Моисеева, С.С. Познанского и др. [64].

В Украине практическими санитарными врачами предметно изучались сточные воды. Одной из первых в этом плане была работа Л.И. Рубенчика, посвященная микробиологическому исследованию вод, орошавших одесские поля, и городских сточных вод, которое проводилось в 1920-1922 гг. [65]. А.М. Издебский, впоследствии научный сотрудник в области коммунальной гигиены, изучал сточные воды сахарных заводов в Шевченковском округе республики (1928), А.Н. Коневич и О.М. Черевко давали оценку сточным водам сахарных и спирто-водочных заводов на Сумщине (1929) [66].

Ценным вкладом в развитие гигиены явились работы профессора С.С. Аглицкого. Не будучи санитарным врачом, он в 1923 г. был избран по конкурсу в Одесский медицинский институт на должность доцента кафедры общей гигиены для чтения самостоятельного курса лекций по коммунальной гигиене. В 1923 г. С.С. Аглицкий опубликовал монографию «Современные способы очистки сточных вод». Это была одна из первых в Советском Союзе капитальных работ, посвященных вопросам очистки сточных вод. В ней изложены теоретические основы всех методов очистки сточных вод и приводится описание новейших для того времени очистных сооружений [70].

Попытки борьбы с загрязнением воздуха городов промышленными выбросами имели место еще в 1913 г., когда главным врачебным инспектором министерства внутренних дел был представлен в Государственную думу законопроект «О санитарной охране воздуха, почвы и воды». Начало планомерной работы в данном разделе было положено только в конце 1920-х годов. Именно в этот период, когда наблюдался бурный рост промышленности, сама жизнь выдвинула проблему санитарной охраны атмосферного воздуха на первый план.

Первые труды по исследованию воздуха были опубликованы в 1927 г. в Днепропетровском медицинском журнале. Это работы Л.М. Горовиц-Власовой «Исследование снега как показателя степени загрязнения воздуха», Д.С. Гольберга и Р.М. Богусловской «Санитарное исследование воздуха в лабораториях г. Екатеринослава» [71]. Что касается изучения загрязнения атмосферного воздуха промышленными выбросами, то приоритет в этом вопросе принадлежит В.А. Углову – ученику Г.В. Хлопина, который в 1927 г. возглавил кафедру гигиены Харьковского медицинского института. Именно им впервые в Украине была начата работа по изучению загрязнения воздуха [72].

Все это, разумеется, не было чисто научной работой, скорее это были первые научно-практические шаги санитарной организации, направленные на оздоровление населенных мест. Но вместе с тем они были той базой, на которой впоследствии и была развернута научно-исследовательская работа.

К началу 1930-х годов санитарная организация Украины располагала достаточно густой сетью научно-исследовательских институтов: бактериологических – 5; протозойных – 1, гигиены труда – 4, питания – 3. Харьковский бактериологический институт, созданный в 1926 г. по инициативе Наркомздрава УССР, принято считать первой научной ячейкой в области коммунальной гигиены в Украине. В 1931 г. на базе санитарно-гигиенического отдела Украинского института здравоохранения был организован Украинский институт коммунальной гигиены.

В июне 1931 г. на базе межрайонной санитарно-эпидемиологической станции был создан Луганский институт коммунальной гигиены и Институт сельской гигиены в Виннице. Однако из-за отсутствия научных кадров, как пишет Г.Н. Суетин [73], научная работа была развернута слабо и институты просуществовали недолго, хотя ряд работ, выполненных в Луганском институте коммунальной гигиены при участии И.М. Забиякина, одного из крупных санитарных врачей Донбасса, имел определенный научный интерес. Сам факт организации этих институтов свидетельствовал о важном значении гигиенических вопросов для страны.

Таким образом, еще задолго до создания научно-исследовательских институтов гигиены в Украине санитарная организация республики достигла определенных успехов в решении различных вопросов охраны окружающей среды, очистки и благоустройства городов и поселков. В этом несомненная заслуга лично Александра Никитича Марзеева, а также рядовых санитарных работников, многие из которых впоследствии стали крупными учеными в области гигиенической науки.

Организация впервые в Украине санитарно-эпидемиологических станций позволила в какой-то мере решать вопросы текущего и предупредительного санитарного надзора в области гигиены населенных мест. Вместе с тем тактические и стратегические проблемы гигиены, создание санитарного законодательства, оказание научно-практических консультаций – все это решалось в недостаточной степени, что приносило заметный ущерб санитарным условиям жизни и здоровью населения Украины.

Таким образом, в становлении и развитии гигиенической науки и санитарной практики участвовали величайшие умы различных эпох и народов, представители различных научных направлений – и не только медицинских. Гигиена как самостоятельная отрасль научных знаний прошла сложный путь формирования. Впервые возникнув как общая гигиена, в дальнейшем, по мере расширения изучаемых проблем и объектов внешней среды, стали самостоятельно развиваться такие дисциплины, как коммунальная гигиена, гигиена труда, гигиена питания, гигиена детей и подростков, военная гигиена, радиационная гигиена и др. Сегодня гигиена представляет собой широко дифференцированную науку со своей стратегией и методологией, способную защитить организм человека от вредного воздействия факторов окружающей среды, тем более предотвратить болезни и эпидемии. Так почему не воспользоваться этим опытом?!

А.А. Мельник, к.б.н.

Практический подход к дифференциальной диагностике тромбоцитопений

Тромбоцитопения (от греч. thrombos – сгусток, kytos – клетка, penia – недостаток, бедность) – это состояние, характеризующееся уменьшением количества тромбоцитов в периферической крови ниже 150×10⁹/л [1].

Однако значение тромбоцитов между 100×10⁹/л и 150×10⁹/л не обязательно указывает на заболевание, если их количество остается стабильным на протяжении 6 месяцев [2]. Только ситуация, когда пороговое значение (cut-off) для тромбоцитов составляет 100×10⁹/л, может свидетельствовать о патологическом процессе в организме [3]. Врач-клиницист практически любой специальности встречается с тромбоцитопенией в своей деятельности. Тромбоцитопения может быть проявлением как самостоятельного заболевания системы крови, так и являться симптомом при различных патологиях других органов и систем.

Границы нормальных значений количества тромбоцитов в циркуляторном русле крови находятся в пределах 150-400×10⁹/л. По степени тяжести тромбоцитопении дифференцируются следующим образом: легкая тромбоцитопения – от 100 до 150×10⁹/л, умеренная тромбоцитопения – от 50 до 100×10⁹/л, тяжелая тромбоцитопения – менее 50×10⁹/л.

Как правило, количество тромбоцитов более чем 50×10⁹/л не приводит к клиническим проблемам. В медицинской помощи обычно нуждаются пациенты с количеством тромбоцитов меньше 30×10⁹/л, которые имеют риск развития тяжелых и даже угрожающих жизни кровотечений (внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при повреждении кожно-слизистых покровов, кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, меноррагии). Клинически значимые спонтанные кровотечения обычно не происходят до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет меньше 10×10⁹/л (табл. 1) [4, 5].

По патогенезу, тромбоцитопении могут быть следствием снижения продукции тромбоцитов, ускоренного их разрушения или смешанного генеза.

Несмотря на то что тромбоцитопения характеризуется низким содержанием тромбоцитов, число тромбоцитов само по себе не выявляет первопричин заболевания, которые могут быть наследственными или приобретенными. Причины заболевания можно разделить на две основные категории: сниженное образование тромбоцитов и повышенное разрушение/потребление тромбоцитов в периферической крови (табл. 2).

Таблица 1. **Уровень тромбоцитов и риск развития геморрагических кровотечений**

Число тромбоцитов (*10⁹/л)	Симптомы
> 50	Отсутствуют
30-50	Повышенная склонность к образованию гематом при незначительных травмах
10-30	Спонтанное возникновение петехий и гематом
< 10	Риск внутренних кровотечений

Псевдотромбоцитопения

Прежде всего при оценке любого пациента с тромбоцитопенией очень важно исключить псевдотромбоцитопению, т. е. ложное низкое количество тромбоцитов, вызванное агглютинацией in vitro. Клиническая значимость этого феномена очень важна для его выявления в связи с высокой распространенностью среди здоровых лиц (от 0,3 до 21,4%) и среди пациентов с различными патологическими состояниями (от 15 до 50%), что может быть причиной диагностических ошибок.

Псевдотромбоцитопения может быть выявлена во время забора крови в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), который приводит к хелатированию ионов кальция и индуцирует конформационные изменения целевых эпитопов антигенов тромбоцитов (феномен ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении). При подозрении на псевдотромбоцитопению рекомендуется повторное тестирование с использованием другого антикоагулянта (цитрата натрия) или микроскопический подсчет тромбоцитов, являющийся наиболее надежным методом выявления псевдотромбоцитопении.

Исследование мазка периферической крови

Мазок крови имеет огромное значение в диагностике тромбоцитопений. Во-первых, как было отмечено выше, должна быть исключена псевдотромбоцитопения. Во-вторых, в случае истинной тромбоцитопении необходимо

Таблица 2. **Патофизиологическая классификация тромбоцитопений**

Сниженное образование тромбоцитов (продуктивные)	Повышенное разрушение/потребление тромбоцитов
	Иммунная
• Гематологические злокачественные опухоли • Метастатический рак костного мозга • Миелодисплазия • Апластическая анемия • Химиотерапия, лучевая терапия • Дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты • Наследственная тромбоцитопения • Хронический алкоголизм • Инфекции (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, гепатит С, *Helicobacter pylori*, парвовирус B19, краснуха и др.) • Лейкозы	• Иммунная тромбоцитопения • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения • Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения • Тромбоцитопения новорожденных • Аутоиммунная (антифосфолипидный синдром, саркоидоз, системная красная волчанка) • Посттрансфузионная тромбоцитопения
	Неиммунная
	• Тромбозы • Сепсис • Искусственные клапаны сердца • Гемолитико-уремический синдром • Синдром Казабаха-Мерритта • Гиперспленизм – Механическая деструкция (сердечно-легочное шунтирование, аневризма аорты, внутриаортальная баллонная помпа) • Заболевания печени

тщательное исследование морфологии клеток крови. Так, гигантские тромбоциты можно обнаружить при различных типах наследственной тромбоцитопении (синдром Парис-Труссо, синдром серых тромбоцитов, синдром Бернарда-Сулье), что может привести к получению ложного результата, выражающегося в низком уровне тромбоцитов, так как гигантские тромбоциты не учитываются как тромбоциты. Микротромбоциты обычно наблюдаются при синдроме Вискотта-Олдриджа или Х-связанной тромбоцитопении, а также при токсоплазмозе, сифилисе, парвовирусе B19, краснухе, цитомегаловирусе, герпесе. Нейтрофилы с токсической зернистостью можно обнаружить в мазках крови пациентов с сепсисом и тельцами Деле в цитоплазме этих клеток, с нарушениями, связанными с MYH9 (аномалия Мея-Хегглина, ген MYH9) и нейтрофилах с двухлопастным ядром (Пельгеровская аномалия). Атипичные лимфоциты встречаются при многих вирусных инфекциях у детей, особенно это касается вируса Эпштейна-Барр, для которого характерны атипичные лимфоциты (клетки Дауни). При наличии бластов в мазке крови следует рассматривать острую лейкемию. В этом случае следующим этапом диагностической оценки является аспирация костного мозга и биопсия, что предоставит точную информацию о состоянии костномозгового кроветворения. На сегодняшний день существует достаточно простой, неинвазивный и вместе с тем высокоинформативный метод, позволяющий провести дифференциальную диагностику продуктивной тромбоцитопении. Метод основан на определении в плазме крови пациентов гликокалицина, являющегося фрагментом тромбоцитарного гликопротеина Ib, который отщепляется с поверхности тромбоцитов при их разрушении в селезенке. Содержание гликокалицина отражает оборот тромбоцитов в кровотоке, и его количество в плазме снижается при продуктивных тромбоцитопениях в отличие от тромбоцитопений разрушения/потребления, при которых этот показатель остается в пределах нормы или повышается.

Первоначальная оценка тромбоцитопении

Инициальная лабораторная оценка тромбоцитопении должна включать исследование мазка периферической крови, панель тестов, характерных для ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), активность лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общий и прямой билирубин. Это позволит определить, является ли тромбоцитопения изолированной или частью патологии, которая подтверждается специфическим диагнозом. Увеличение активности ферментов печени с/без повышенного билирубина могут свидетельствовать о таких заболеваниях печени, как вирусный гепатит, токсический гепатит, цирроз или гепатит, вызванный лекарственными препаратами. При подозрении на гемолиз необходимо провести прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определить количество ретикулоцитов и уровень гаптоглобина. Наличие шизоцитов в мазке крови может свидетельствовать о тромботической тромбоцитопенической пурпуре с сохранением нормальных значений коагуляционных параметров и ДВС-синдроме, при котором отмечается повышение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), продуктов расщепления фибрина и снижение фибриногена. Проведение теста на ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) показан для пациентов с потенциальными факторами риска. Определение уровней витамина B12 и фолиевой кислоты может помочь для диагностики причин тромбоцитопении, связанной с питанием.

При рассмотрении потенциальных причин тромбоцитопении необходимо использовать патофизиологический подход, представленный на рисунке 1.

Тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения/потребления тромбоцитов

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов, разделяют на две группы – иммунные и неиммунные. Иммунные тромбоцитопении развиваются в результате выработки в организме ауто- или аллоантител против тромбоцитов. В дальнейшем сенсибилизированные антителами тромбоциты разрушаются в макрофагальной системе селезенки и/или печени. Неиммунные формы чаще всего связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в сосудистом русле в связи с внутрисосудистым тромбообразованием и агрегацией тромбоцитов. Важным признаком как иммунных, так и неиммунных тромбоцитопений потребления, отличающих их от продуктивных тромбоцитопений, является нормальное (иногда повышенное) содержание мегакариоцитов в костном мозге.

1. Иммунная тромбоцитопения

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией ($<100\times10^9$/л) при нормальном/повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге. У 50-60% пациентов с ИТП тромбоциты связаны антителами иммуноглобулинов класса G, которые распознают один из многих гликопротеинов (GP) поверхности мембраны тромбоцитов, включая GPIIb/IIIa, GPIb/IX и GPIa/IIa. Связанные с антителами тромбоциты распознаются Fcγ-рецепторами тканевых макрофагов, что приводит к разрушению тромбоцитов клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, проявляющееся геморрагическим синдромом.

Иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатологией, которая встречается у взрослых и детей. В 2009 г. в ходе нескольких согласительных конференций с участием группы международных экспертов опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [6, 7]. Было принято решение закрепить за заболеванием идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура название «иммунная тромбоцитопения», чтобы отразить тот факт, что в большинстве случаев заболевание носит аутоиммунный, а не идиопатический характер, и что у многих пациентов не бывает пурпуры. Если иммунная тромбоцитопения не связана с другими аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями или лечением препаратами, способными вызвать иммуноопосредованную тромбоцитопению, то речь идет о первичной иммунной тромбоцитопении, во всех остальных случаях – о вторичной. Пороговым значением числа тромбоцитов, необходимым для установления диагноза ИТП, считается 100×10^9/л.

Патогенез ИТП

Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные антитела, является гликопротеин GP IIb/IIIa (90%), реже встречаются anti-GPIb/IX антитела (~10%) и еще реже – антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела множественной специфичности [8, 9]. Ранее считалось, что ИТП является результатом вызванного антителами разрушения тромбоцитов, однако сейчас известно, что патофизиология ИТП захватывает и другие патогенетические механизмы, такие как Т-клеточно-обусловленное разрушение тромбоцитов и субнормальную их продукцию в красном костном мозге. Антитела, которые обладают аффинностью к рецепторам тромбоцитов, также могут прикрепляться к мегакариоцитам, нарушая их созревание и делая их менее продуктивными. Последние данные свидетельствуют о том, что стимулом для выработки аутоантител при ИТП является дисфункция Т-хелперных клеток, реагирующих с антигенами тромбоцитов на поверхности антигенпрезентирующих клеток. В таких случаях ИТП обычно бывает сопряжена с клеточно-обусловленными механизмами, в которых задействуются цитотоксические Т-лимфоциты [10, 11].

Диагностика ИТП

Тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП. Международная рабочая группа по стандартизации терминологии в ИТП определила содержание тромбоцитов 100×10^9/л как пороговое для по постановки диагноза. Первичная ИТП остается диагнозом исключения, в связи с этим диагностические исследования должны быть направлены на исключение неиммунных причин тромбоцитопении [12].

Не существует золотого стандарта постановки диагноза ИТП. Диагноз основывается на наличии следующих признаков:

1. Тромбоцитопения $<100\text{x}10^9$/л без морфологического доказательства дисплазии в мазке периферической крови.
2. Присутствие любых 3 и более факторов, включая по крайней мере один из пунктов 3, 4, 5:
   1) отсутствие анемии;
   2) нормальное количество лейкоцитов;
   3) увеличение уровня тромбоцит-ассоциированных анти-GPIIb/IIIa антител;
   4) увеличение уровня анти- GPIIb/IIIa антител, продуцируемых В-клетками;
   5) повышение процента ретикулированных тромбоцитов;
   6) нормальный или немного повышенный уровень тромбопоэтина.
3. Исключение заболеваний или состояний: лекарственная или лучевая терапия, апластическая анемия, системная красная волчанка, лейкемия, злокачественная лимфома, ДВС-синдром, сепсис, саркоидоз, вирусная инфекция, синдром Бернарда-Сулье, синдром Вискотта-Олдриджа, синдром Казабаха-Мерритта, миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинемия, ВИЧ, гепатит С, *H. pylori*.

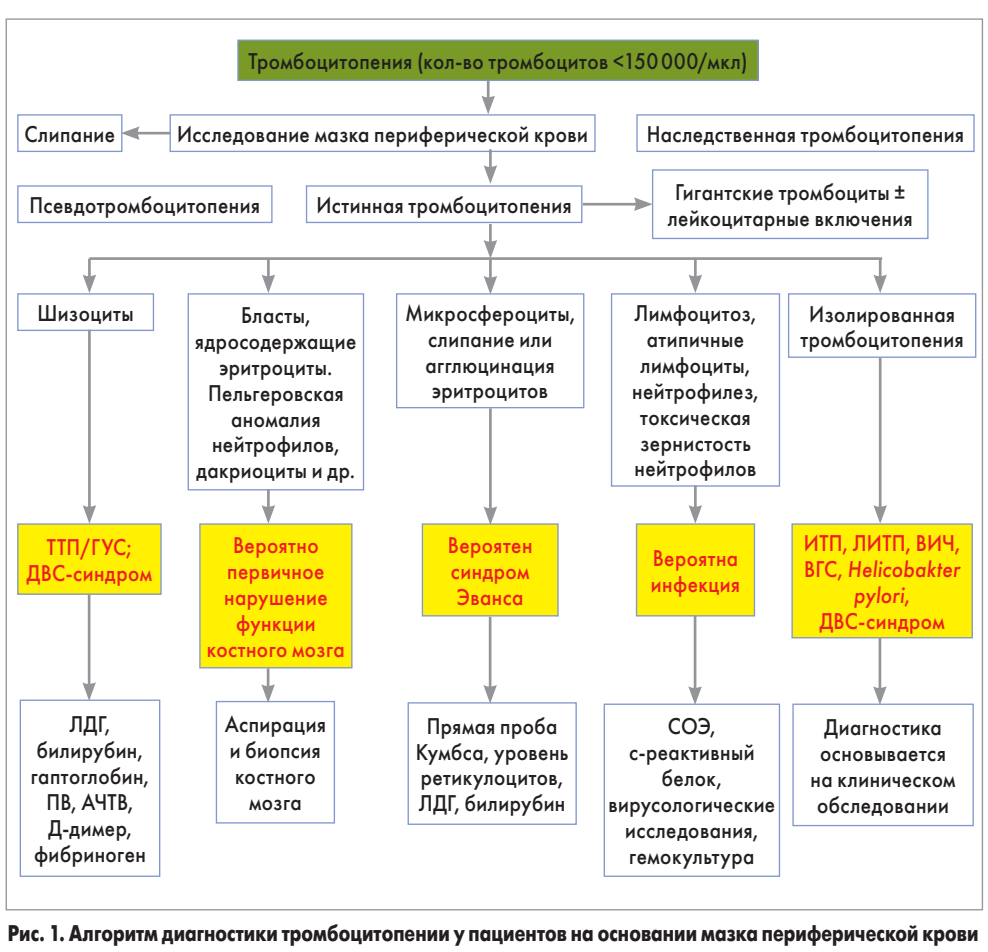


Рис. 1. Алгоритм диагностики тромбоцитопении у пациентов на основании мазка периферической крови

Продолжение следует.

Тонорма®

ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

- **Оригінальна фіксована комбінація** [1]
- **Потужна тривала гіпотензивна дія** [1]
- **Досягнення цільового рівня АТ у 86 % пацієнтів з АГ*** [1]
- **Гарна переносимість підтверджена** [1]
- **Всього 1 таб. на добу**** [1]

Показання:
Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною [2]

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА **Дарниця**

Склад: *діючі речовини:* 1 таблетка містить атенололу 100 мг, хлорталідону 25 мг, ніфедипіну 10 мг; *допоміжні речовини:* маґнію карбонат легкий, крохмаль картопляний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат; поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні β1-адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ С07F В03. **Клінічні характеристики.** ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідону, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та β-адреноблокаторів або до інших компонентів препарату. Інфаркт міокарда та перший місяць після перенесеного інфаркту міокарда. Нестабільна стенокардія. Гостра серцева недостатність. Серцева недостатність (NYHA III-IV). Синдром слабкості синусового вузла. Синусова брадикардія (ЧСС менше 50 за 1 хв). Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня. Синоатріальна блокада. Клінічно значущий аортальний стеноз. Артеріальна гіпотензія (систолічний тиск менше 90 мм рт. ст.). ***Спосіб застосування та дози.*** Препарат застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза препарату та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально. Середня доза для дорослих становить 1-2 таблетки на добу. ***Побічні реакції.*** *Кардіальні порушення:* брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, стенокардія, припливи, набряки. *Судинні порушення:* похолодання кінцівок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопальний стан, посилення проміжної кульгавості у хворих на синдром Рейно. *З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, нейтропенія, панцитопенія. *Неврологічні порушення:* головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, синкопе, парастезії/дизестезії, гіпестезії, сонливість. *Психічні порушення:* порушення сну, безсоння, тривожність, зміни настрою (у тому числі депресія), збудження, агресивність, галюцинації, погіршення концентрації уваги. *З боку органів зору:* порушення зору, зменшення секреції слізної рідини, кон'юнктивіт, сухість очей, відчуття болю в очах. *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* носові кровотечі, закладеність носа, диспное, симптоми бронхіальної обструкції. *Порушення травного тракту:* шлунково-кишкові розлади, запор, діарея, біль в животі, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, блювання,виразка кишечника. *З боку гепатобіліарної системи:* гепатотоксичність, включаючи гепатит, внутрішньопечінковий холестаз. *З боку сечовидільної системи:* поліурія, дизурія, утруднення сечовипускання. *З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* м'язові судоми, набряк суглобів, артралгія, міалгія. *З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* реакції гіперчутливості, у тому числі алергічний набряк (включаючи набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції, гіперемія, свербіж, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит. *Інші:* загальна слабкість, підвищена втомлюваність, нездужання, неспецифічний біль, озноб, підвищене потовиділення, лихомака. Термін придатності 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. № UA/0516/01/01 від 26.02.14 р.**

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

1 Свіщенко Є.П., «Комбінована антигіпертензивна терапія: оригінальний препарат Тонорма®», Журнал «Провізор» №8, 2005 р. 2 Інструкція для медичного застосування препарату Тонорма®. ** У пацієнтів з 2 стадією артеріальної гіпертензії. *** Для пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією. *За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Досягнення та підтримання цільового артеріального тиску за допомогою препарату Тонорма (атенолол, хлорталідон, ніфедипін)

Сьогодні ми спостерігаємо значний прогрес у розумінні епідеміології, патофізіології та ризиків, асоційованих з артеріальною гіпертензією (АГ). Безліч відмінно обґрунтованих доказів свідчать, що зниження артеріального тиску (АТ) до цільових показників значно зменшує передчасну захворюваність і смертність.

Існує велика кількість безпечних нефармакологічних і медикаментозних методів лікування АГ з доведеною ефективністю та хорошою переносимістю. Проте показники контролю АТ залишаються незадовільними, а АГ і досі є головною причиною серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин як у цілому світі, так і в країнах Європи (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018).

Відповідно до показників офісного АТ у 2015 р. у світі нараховували 1,13 млрд осіб з АГ (NCD Risk Factor Collaboration, 2017), у Центральній та Східній Європі – більше 150 млн. Загалом АГ спостерігається в 30-45% дорослого населення планети і в >60% осіб віком старше 60 років (Chow C.K. et al., 2013).

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018) стверджується, що всі пацієнти з підвищеним АТ повинні отримувати рекомендацію щодо модифікації способу життя, а в разі виявлення АТ 140-159/90-99 мм рт. ст. та високого / дуже високого кардіоваскулярного ризику або АТ >160/100 мм рт. ст. – негайно розпочинати медикаментозне лікування.

У зазначених рекомендаціях класи препаратів першої лінії залишилися незмінними, тобто включають бета-адреноблокатори (БАБ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів та діуретики. Майже усі хворі, які брали участь у проведених на вказаний момент рандомізованих контрольованих дослідженнях, потребували комбінованих засобів для контролю АТ (Mensah G.A., Bakris G., 2010). У пацієнтів з АГ 1 ступеня з високою ймовірністю АГ-опосередкованого ураження органів-мішеней та з АГ 2-3 ступеня рекомендовано одразу розпочинати лікування з комбінації двох засобів, а в разі неефективності – трьох. Безумовно, перевагу слід надавати сполученню кількох діючих речовин в одній таблетці.

Препарат Тонорма (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), що містить 100 мг атенололу, 25 мг хлорталідону та 10 мг ніфедипіну в 1 таблетці, вже давно став класичним засобом в арсеналі вітчизняних кардіологів, терапевтів і сімейних лікарів.

Атенолол – це гідрофільний кардіоселективний БАБ (Biccard B.M. et al., 2006). L.M. Kuyper та N.A. Khan (2014) порівняли ефективність атенололу з показниками інших препаратів цього класу в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з АГ. Автори проаналізували бази даних Cochrane та MEDLINE, включивши до кінцевого аналізу 21 дослідження (n=145 811). У пацієнтів віком <60 років вживання атенололу асоціювалося зі зниженим ризиком інсульту порівняно з іншими засобами цієї групи (відносний ризик 0,78; 95% довірчий інтервал 0,64-0,95). Автори стверджують, що в цій віковій групі атенолол, як й інші БАБ, ефективно знижує частоту кардіоваскулярних кінцевих точок при АГ. Також було вказано, що для ефективності БАБ більш важливим фактором є вік, ніж вибір конкретної молекули, оскільки гіпертензія в осіб похилого та старечого віку характеризується іншими патологічними механізмами, ніж в осіб віком <60 років, зокрема підвищеною жорсткістю артерій (Tabriziani H. et al., 2012).

У дослідженні EVIDENCE було показано, що атенолол має вазопротекторну дію порівняно з плацебо. Зазначене випробування охопило осіб з прегіпертензією чи пограничною АГ зі зменшеною еластичністю малих артерій. Відповідно до проведених обстежень (визначення еластичності малих і великих артерій, вимірювання АТ у спокої та під час тредміл-тесту, визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, огляд судин сітківки, виявлення мікроальбумінурії, електро- та ехокардіографія, визначення натрійуретичного пептиду в плазмі крові) хворі в балах отримували сумарну оцінку свого стану. Після 9 міс лікування атенололом у дозі 25/50 мг/добу оцінка в групі атенололу зменшилася з 5,4 до 3,5 бала (p=0,0006), а в групі плацебо достовірно не змінилася (з 5,2 до 4,5 бала; p=0,18) (Duprez D.A. et al., 2017).

Подвійне сліпе рандомізоване проспективне дослідження Y. Pesant і співавт. (1999) порівнювало вплив 5 мг небівололу та 50 мг атенололу на добу на показники АТ, а також на ліпідний та вуглеводний обмін. У дослідженні взяли участь нормометаболічні пацієнти з м'якою/помірною АГ. Через 12 тиж лікування в обох групах було відзначено відсутність достовірних змін співвідношення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності до ХС ліпопротеїнів високої щільності. Також дослідники не виявили змін у рівні загального ХС, ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеридів і деяких виміряних та розрахункових показниках ліпідограми. Що стосується вуглеводного обміну, будь-яких достовірних змін рівнів глюкози плазми, інсуліну чи С-пептиду після 2-годинного тесту толерантності до глюкози також зафіксовано не було. У групі небівололу середній офісний АТ знизився зі 150/98 мм рт. ст. до 141/90 мм рт. ст., а в групі атенололу – зі 160/99 мм рт. ст. до 145/88 мм рт. ст. Враховуючи відмінності у вихідних показниках, небіволол й атенолол продемонстрували однакове зниження АТ. Частота побічних ефектів також виявилася однаковою. Цікаво, що препарати, які вивчалися, впливали на гормональний профіль учасників, зокрема обидва достовірно знижували рівні адренокортикотропного гормону плазми, при цьому достовірне зниження кортизолу спостерігалося лише в групі атенололу. Автори зробили висновок, що небіволол й атенолол демонструють однаковий антигіпертензивний ефект, добре переносяться та не впливають негативно на ліпідний та вуглеводний метаболізм у нормометаболічних пацієнтів з АГ.

Один з украй важливих сучасних параметрів ефективності антигіпертензивного засобу – зниження швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). У своєму метааналізі H. Xie та співавт. (2017) порівняли вплив атенололу та кількох представників групи ІАПФ на ШРПХ, периферійний АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Було встановлено, що рівні зниження ШРПХ і периферійного систолічного АТ (САТ) у групах атенололу та ІАПФ достовірно не відрізнялися. У порівнянні з ІАПФ атенололу були властиві більш виражений сприятливий вплив на периферійний діастолічний АТ (ДАТ) та більш значуще зниження ЧСС. Під час аналізу через 3 міс лікування атенолол показав перевагу над ІАПФ і в зниженні САТ. Було зроблено висновок, що атенолол та ІАПФ однаково зменшують ШРПХ і показники САТ, при цьому атенолол характеризується більш вираженим впливом на нормалізацію ДАТ та ЧСС, особливо в разі короткотермінового лікування.

Основними діуретиками, що використовуються при лікуванні АГ, є тіазиди та тіазидоподібні препарати. Представник останніх хлорталідон (ХТ) демонструє більш виражене зниження АТ, ніж гідрохлортіазид (ГХТЗ), а в разі аналогічного падіння показників тиску зменшує ризик кардіоваскулярних подій на 18% у порівнянні з ГХТЗ (Springer K., 2015).

ХТ відрізняється від ГХТЗ своїми структурними та фармакокінетичними показниками, зокрема значно довшим періодом напіввиведення (40-60 год проти 3,2-13,1 год) та більшим об'ємом розподілу. Слід зазначити, що ХТ, на відміну від ГХТЗ, властиві унікальні плейотропні ефекти, серед яких – пригнічення агрегації тромбоцитів, зменшення проникності судин, активація ангіогенезу (Woodman R. et al., 2010). Ці властивості надають ХТ переваги не лише в ефективному зниженні АТ, а й у поліпшенні загального кардіоваскулярного прогнозу при АГ (Sica D.A., 2009).

ХТ було широко вивчено в рандомізованих контрольованих дослідженнях (HDFP, MRFIT, SHEP, ALLHAT тощо), які неодноразово показали зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності при застосуванні клінічних доз цього препарату. Звичайні дози ГХТЗ (12,5-25 мг/добу), своєю чергою, мають незначний антигіпертензивний ефект і не мають жодних доказів зниження частоти головних кардіоваскулярних подій (Messerli F.H. et al., 2011). Найбільш відомі рекомендації з лікування АГ, видані Американським коледжем кардіології / Американською асоціацією серця (Whelton P.K. et al., 2017), Канадською програмою освіти з питань АГ (Leung A.A. et al., 2017) і Національним інститутом здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE, 2011), надають ХТ перевагу над ГХТЗ і бендрофлуметіазидом.

Згідно з даними дослідження MRFIT, у 9 клініках-учасницях, де рекомендували здебільшого ГХТЗ, спостерігалася на 44% вища смертність від ішемічної хвороби серця, ніж у 6 клініках, де в ролі стартового діуретика призначали переважно ХТ. Керівним комітетом дослідження було рекомендовано перевести всіх учасників MRFIT із ГХТЗ на ХТ, що супроводжувалося сприятливою тенденцією зниження смертності (MRFIT Trial Research Group, 1990).

Метааналіз 137 рандомізованих контрольованих досліджень (n=5843), присвячений ефективності ХТ та ГХТЗ як монотерапії АГ, показав, що прийом 12,5-25 мг ХТ забезпечував достовірно більш виражене зниження САТ у порівнянні з ГХТЗ (на 24 мм рт. ст. проти 14 мм рт. ст.; p<0,05) (Ernst M.E. et al., 2010). Інший метааналіз, що включав 9 рандомізованих контрольованих випробувань (n=78 350), стосувався зниження частоти кардіоваскулярних подій (інфаркт міокарда, вперше встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, інсульт, застійна серцева недостатність) у хворих, які отримували ХТ (n=59 976; дози 12,5-100 мг) та ГХТЗ (n=18 374; дози 12,5-50 мг) (Roush G.C. et al., 2012). У процесі порівняння пацієнтів з однаковим середнім зниженням САТ було виявлено, що ризик аналізованих подій був нижчим у групі ХТ (відносний ризик 0,82; 95% довірчий інтервал 0,70-0,97).

ХТ є також дієвим складником комбінованої терапії. Додавання 12,5 мг ХТ до кандесартану (8 мг) супроводжується більш вираженим зниженням ШРПХ, ніж додавання 25 мг ГХТЗ, уже через 8 тиж лікування (Kwon B.J. et al., 2013).

Важливо, що ХТ забезпечує не лише зниження добового АТ за даними амбулаторного моніторування, а й зниження окремо денного й нічного АТ. Для ГХТЗ такого результату зафіксовано не було (Pareek A.K. et al., 2016).

Ще один компонент Тонорми – дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів ніфедипін. Цей засіб поліпшує нирковий кровоток і зменшує тонус гладкої мускулатури артеріол, знижуючи в такий спосіб судинний опір, а також пригнічує впливи антидіуретичних гормонів. Ніфедипін широко застосовується в лікуванні АГ вагітних (Giannubilo S.R. et al., 2012). Його висока безпека була підтверджена в численних дослідженнях (Clark S.M. et al., 2015). Ніфедипін здатен розширювати коронарні артерії та знижувати тонус їх гладких м'язів, протидіючи ішемічним змінам у міокарді, запобігаючи ангіоспазму та поліпшуючи коронарний кровоток. Зменшення після навантаження на тлі прийому ніфедипіну забезпечує зниження потреби міокарда в кисні.

Досягнення цільового тиску – головний пріоритет у пацієнтів з АГ усіх ступенів та стадій. У більшості хворих досягти цільових показників за допомогою одного препарату неможливо, тому слід послуговуватися комбінацією антигіпертензивних засобів. Сполучення кількох діючих речовин в одній таблетці спрощує режим лікування та забезпечує більшу прихильність пацієнта до терапії, ніж прийом кількох окремих лікарських засобів. Препарат Тонорма (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») включає 3 діючі речовини з 3 класів препаратів першої лінії: атенолол, хлорталідон і ніфедипін. Антигіпертензивний ефект і плейотропні властивості складників Тонорми дозволяють не лише досягти цільового рівня АТ, а й стійко та тривало підтримувати його в цих межах.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

СТОМАТИДИН®

ЯКЩО ТРЕБА ГОРЛО ПОЛОСКАТИ!

- ПРОЯВЛЯЄ:
  - ✔ *АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ ДІЮ*
  - ✔ *ПРОТИГРИБКОВУ ДІЮ (в т.ч. роду Candida)*
  - ✔ *ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ**
- АКТИВНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ВОГНИЩІ ЗАПАЛЕННЯ – ДО 10 ГОДИН
- ЗАСТОСОВУЮТЬ 2 РАЗИ НА ДОБУ!

з 6 років

*Svirin V.V., Bogdanova V.O., Ardatskaya M.D. «Study of the state of microbiocenosis of the mouth cavity in infl ammatory diseases of periodontum and evaluation of the possibility of its correction with the help of Stomatidine», Farmateka, 2009 .19 page 56-63.

СТОМАТИДИН® (STOMATIDIN®). Розчин для ротової порожнини 200 мл. **Склад:** 1 мл розчину містить гексетидину 1 мг. **Фармакотерапевтична група.** АТХ A01A B12. Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології. **Показання.** Незначні інфекції ротової порожнини, включаючи кандидоз; як допоміжний засіб для профілактики та лікування гінгівіту; при лікуванні болю у горлі та рецидивуючих афтозних виразок; для усунення неприємного запаху із рота; до і після проведення хірургічних операцій в стоматології. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гексетидину або до допоміжних компонентів препарату; атрофічний фарингіт. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.П. UA/2792/01/01 від 20.03.2015. Повна інформація наведена в інструкції з медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням та застосуванням необхідно ознайомитись з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу. **Виробник: Босналек д.д./Bosnalijek d.d. Боснія і Герцеговина, Сараєво, Юкічева, 53.**

Інформація про безрецептурний лікарський засіб призначена виключно для спеціалістів у сфері охорони здоров'я, для розповсюдження та розміщення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах та в спеціалізованій пресі з медичної тематики. Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою або телефоном: 04050 м.Київ, вул. М. Пимоненка, 13, а/с 14 тел/факс +38 (044) 594 70 00; +38 (044) 569 57 03. office@bosnalijek.com.ua. 2-05-STOMATIDIN-0618

BOSNALIJEK