Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 22 (467) листопад 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Професор **Mark Cooper**

Терапія цукрового діабету: інноваційні рішення для індивідуальних потреб

Читайте на сторінці **5**

Доктор медичних наук, професор **Оксана Вітовська**

Мукополісахаридози: очні прояви

Читайте в рубриці **Офтальмологія** на сторінці **31**

Доктор медичних наук, професор **Віталій Кондратюк**

Сучасні погляди на лікування подагри

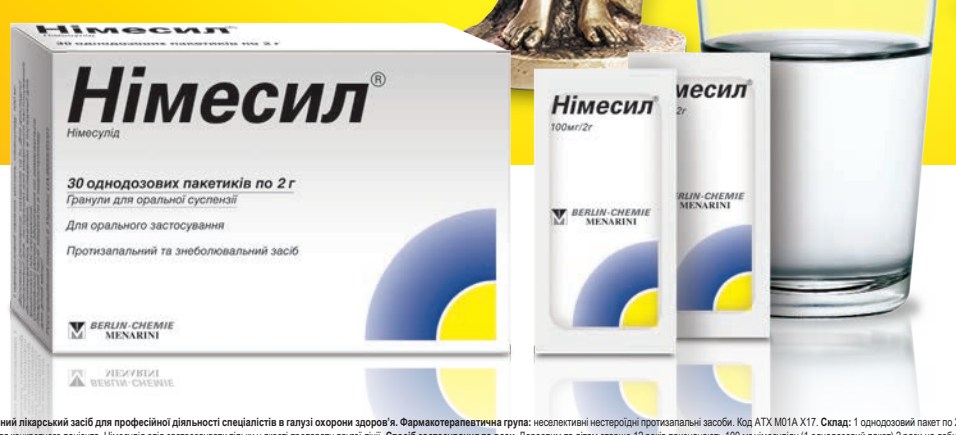
Читайте на сторінці **12**

німесулід **Німесил®**

ЗНОВУ СТАЄ ПРЕПАРАТОМ РОКУ[2,3]

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2019[3]

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2018[2]



НІМЕСУЛІД №1 в УКРАЇНІ[1]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб. Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується вживати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та інше. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від №1495 від 29.11.2017, РП №UA/9855/01/01. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А. /Laboratorios Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proximа Research». **2.** Еженедельник «Аптека», №38(1159). – 2018. – Стр.2. «Берлін-Хемі/А. Менаріні»: успіх, перевірений роками. **3.** http://panaceja.ua/

Код UA-NIM-07-2019-V1-print. Затверджено 27.09.2019

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН…– ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник.Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

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

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

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

G. Rena, G. Hardie, E.R. Pearson

Сучасні погляди на механізми дії метформіну

На відміну від багатьох препаратів метформін отримано з природного матеріалу, який здавна використовувався у фітотерапії, а не розроблено з орієнтацією на певний шлях чи механізм хвороби. Попри клінічне застосування впродовж 60 років молекулярні механізми дії метформіну залишаються дискусійними.

Метформін і печінка

Гіпоглікемічний ефект метформіну реалізується через вплив на печінку. Так, у мишей із дефіцитом транспортера органічних катіонів 1 типу (ОКТ1) порушується його надходження в печінку та не знижується глікемія за умов годування їжею з високим умістом жиру. У людей метформін знижує утворення глюкози печінкою з мінімальним впливом на периферійне інсулінзалежне поглинання глюкози. Численні дослідження гепатоцитів мишей і трансгенних мишей вказують на здатність метформіну знижувати печінковий глюконеогенез та/або інсулінорезистентність.

Метформін і мітохондріальний контроль печінкового глюконеогенезу

У процесі глюконеогенезу на кожну молекулу синтезованої глюкози витрачається 6 еквівалентів АТФ. Баланс між потребою та витратами АТФ забезпечується мітохондріями. Оскільки метформін несе позитивний заряд, а зовнішні трансмембранні потенціали позитивні, він легко проникає в цитоплазму та мітохондрії, де його концентрації у 1000 разів вищі, ніж у позаклітинному середовищі. У мітохондріях метформін пригнічує комплекс I дихального ланцюга й утворення АТФ. Як наслідок, змінюється відношення АДФ/АТФ у клітинах, де відбувається глюконеогенез.

Іншим наслідком гальмування дихального ланцюга є зміни співвідношення НАД$^+$/НАДГ. Ендогенне утворення глюкози (ЕУГ) печінкою гальмується лише через 1 год внутрішньовенного введення метформіну щурам, супроводжується збільшенням відношення лактат/піруват, що вказує на проблему з повторним окисненням цитоплазматичної НАДГ. Однією із систем, які переносять відновні потенціали із цитоплазми в мітохондрії для повторного окиснення, є гліцерофосфатний човник. Встановлено, що метформін пригнічує його ключовий компонент – мітохондріальну гліцерофосфатдегідрогеназу (мГФД). Введення олігонуклеотидів, які зменшують чутливість мГФД, знижує ЕУГ та скасовує гіпоглікемічний вплив метформіну.

Отже, механізмом гіпоглікемічної дії метформіну є пригнічення мГФД та комплексу I. Можливі також інші впливи на властивості мембрани, а також на взаємодії й окиснення іонів міді, зв'язаних з амінокислотами.

Молекулярні механізми активації АМПК

Пригнічення функції мітохондрій пояснює також здатність метформіну активувати клітинний енергетичний сенсор – АМФ-активовану протеїнкіназу (АМПК). Збільшення відношень АМФ/АТФ та АДФ/АТФ активує АМПК, яка відновлює енергетичний гомеостаз, перемикаючись на катаболічні шляхи, що генерують АТФ і вимикають АТФ-витратні клітинні процеси, тобто синтез клітинних запасів поживних речовин перемикається на їх розпад.

Під впливом бігуанідів збільшується клітинне відношення АМФ/АТФ та АДФ/АТФ, оскільки АМПК не активується ні метформіном, ні фенформіном у клітинах, які експресують мутантну АМПК, нечутливу до змін АМФ або АДФ. Однак активація АМПК можлива також унаслідок глюкозного голодування та дії низьких концентрацій метформіну. У цьому випадку вона реалізується за іншим механізмом – шляхом утворення комплексу з лізосомальним білком LAMTOR1 (активатор 1 mTOR). Отже, активація АМПК під впливом метформіну може відбуватися не лише через мітохондрії, а й через лізосоми.

АМПК-залежний та АМПК-незалежний впливи на печінковий глюконеогенез

Очевидно, що деякі гострі ефекти метформіну на продукцію печінкової глюкози не залежать від АМПК. Зокрема, це пригнічення фруктозо-1,6-бісфосфатази АМФ.

Основним довготривалим клінічно значимим ефектом метформіну є посилення чутливості печінки до інсуліну. Вважається, що цей процес опосередкований АМПК, яка швидко пригнічує синтез та активує окиснення жиру в печінці шляхом прямого фосфорилювання двох ізоформ ацетил-КоА-карбоксилази (АКК1/АКК2) в еквівалентних залишках серину. У мишей основної групи, у яких обидва залишки серину було замінено на залишки аланіну, що не фосфорилюються (АКК1-S79A та АКК2-S212A), рівні діацил- та тріацилгліцерину в печінці та м'язах були підвищені внаслідок посилення синтезу жиру та зменшення його окиснення. Крім того, в тварин спостерігалися стеатоз, гіперглікемія, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і резистентність до інсуліну навіть за умов нормальної дієти. Коли мишей із групи контролю на 6 тиж переводили на дієту з високим умістом жиру, в них виникали такі ж гіперглікемія та ПТГ, як і в мишей основної групи. Проте після 6 тиж лікування метформіном ці показники значно покращувалися, натомість у мишей основної групи – не змінювалися.

Отже, метформін підвищує чутливість до інсуліну шляхом фосфорилювання АКК1 та АКК2. Оскільки фосфорилювання АКК скасовується нокаутом АМПК, очевидно, що довгострокові сенсибілізуючі інсулінові ефекти метформіну цілком залежні від АМПК.

Метформін і кишечник

Препарат збільшує анаеробний метаболізм глюкози в ентероцитах, зменшує кінцеве захоплення глюкози та посилює надходження лактату в печінку. Генетичні дослідження в людини встановили, що втрата функції гена, який кодує ОКТ1 (SLC22A1), знижує надходження метформіну в печінку, але не впливає на його здатність зменшувати рівень глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Крім того, в осіб із діабетом форма з уповільненим вивільненням, яка тривало затримується в кишечнику і має мінімальне системне всмоктування, так само ефективно знижує рівень глікемії, як і форма негайного вивільнення.

Є низка можливих механізмів кишкового впливу метформіну на метаболізм глюкози. Зокрема, препарат збільшує утилізацію глюкози в кишечнику; цей ефект підтверджено позитронно-емісійною томографією: значне поглинання фтордеоксиглюкози (ФДГ), особливо в товстій кишці, з помітним посиленням після 30 днів лікування, що зберігалося впродовж 48 год після відміни препарату. Збільшення поглинання ФДГ супроводжувалося посиленням фосфорилювання АМПК. Обидва ефекти спостерігалися лише в ентероцитах товстої кишки, де глюкоза в просвіті майже відсутня; це дозволяє припустити, що метформін збільшує її захоплення та системний метаболізм.

Іншим механізмом впливу є посилення секреції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), притаманне для форм як із негайним, так і зі сповільненим вивільненням.

У дванадцятипалій кишці щурів метформін пригнічує продукцію глюкози в печінці через ядро солітарного тракту, вагусні еференті волокна й активацію АМПК та ГПП-1 рецепторів (зв'язок «кишка – мозок – печінка») (рис.).

Іншим потенційним механізм кишкової дії метформіну є вплив на мікробіом кишечнику.

Запалення, старіння та вплив на мікробом

Метформін подовжує тривалість життя в нематод *Caenorhabditis elegans*. Удослідженнях на тваринах під впливом метформіну збільшувалася популяція бактерій виду *Akkermansia* в кишечнику, що супроводжувалося зменшенням запалення в жировій тканині та зниженням постпрандіальної гіперглікемії. Унещодавніх дослідженнях мікробіому кишечнику в людей із різних країн встановлено, що найчастіше метформін збільшує види *Escherichia* і зменшує види *Intestinibacter*. Відтак, зміни мікробіому при цукровому діабеті 2 типу пов'язані з метформіном, а не з діабетом, хоча їх причинно-наслідкове значення в терапевтичній користі метформіну потребує подальшого вивчення.

Метформін прямо впливає на запалення, зокрема на передачу сигналів NF-κB, зменшує перетворення моноцитів у макрофаги та пригнічує синтез прозапальних цитокінів; у хворих на цукровий діабет 2 типу зменшує відношення нейтрофілів до лімфоцитів – запальний маркер, що підвищує ризик смерті та серцевих подій. Одним із таких цитокінів є еотаксин-1, який сприяє віковій клітинній і тканинній дисфункції. Можливо, саме цим пояснюється здатність метформіну продовжувати тривалість життя ссавців. Іншими потенційними механізмами такого впливу є АМПК-залежні та незалежні механізми регуляції сигнального шляху mTOR – мішені рапаміцину ссавців.

Отже, метформін прямо або опосередковано впливає на печінку, знижуючи утворення глюкози. Впливаючи на кишечник, він посилює утилізацію глюкози, збільшує ГПП-1 та змінює мікробіом. На молекулярному рівні метформін пригнічує мітохондріальний дихальний ланцюг у печінці, активуючи АМПК, посилює чутливість до інсуліну через вплив на жировий обмін та знижує цАМФ, зменшуючи тим самим експресію глюконеогенних ферментів. Можливий також АМПК-незалежний вплив на печінку – пригнічення фруктозо-1,6-бісфосфатази АМФ. Ці механізми потребують подальшого вивчення та мають бути перевірені в людини за умов орального застосування препарату.

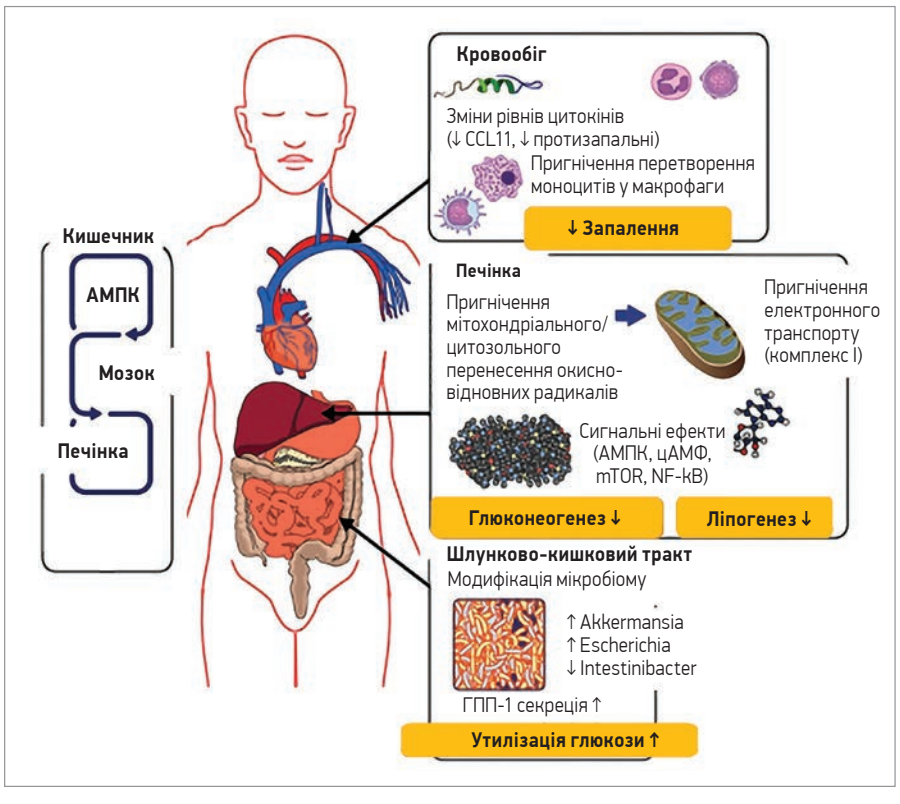


Рис. Вплив метформіну на метаболізм і запалення

Примітки: CCL 11 – хемокін 11, що містить CC мотив (еотаксин 1); NLR – відношення нейтрофіли/лімфоцити.

Стаття друкується в скороченні.

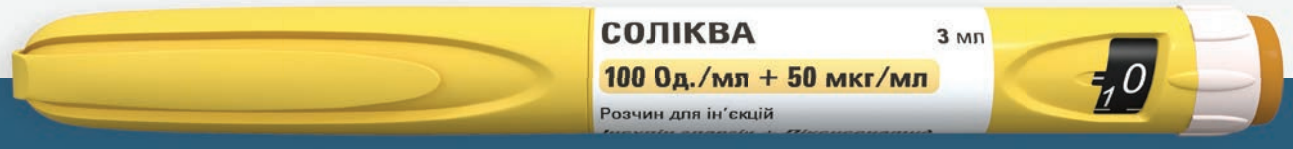
Rena G., Hardie G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia 2017; 60: 1577-1585. DOI 10.1007/s00125-017-4342-z

Переклала з англ. ***Ольга Королюк***

ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

СОЛІКВА – перша комбінація для кращої компенсації[1,2]



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c[2*]
- Зменшення частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**[2*]
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**[2*]
- Краща ШКТ переносимість[**3]
- Одна ін'єкція на добу[3]

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл та досягли рівня HbA1c<7% **У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1 **1.** Згідно http://www.drlz.com.ua/ станом на 26.09.2019 **2.** Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980 **3.** Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 ОД/мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018 Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижуючим засобом або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгіну в комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI

SANOFI

Терапія цукрового діабету: інноваційні рішення для індивідуальних потреб

У рамках 55-го щорічного з'їзду Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 16 вересня в м. Барселона (Іспанія) відбувся науково-практичний симпозіум «Шлях цукрового діабету: інноваційні рішення для індивідуальних потреб». Захід було проведено за підтримки фармацевтичної компанії Sanofi.

Професор Mark Cooper (Університет Монаша, Австралія) здійснив огляд даних доказової медицини, що підтримують застосування пацієнт-орієнтованого підходу до лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Прогресування ЦД призводить до підвищення ризику розвитку ускладнень, включаючи хронічну хворобу нирок (ХХН) і кардіоваскулярну патологію. Що довше триває ЦД, то складнішого лікування потребує пацієнт. Натомість, із виникненням нових ускладнень вибір терапевтичних підходів звужується (Balley C.J. et al., 2018).

Наявність ХХН, імовірно, є найпотужнішим фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень і смерті в пацієнтів із ЦД. Було показано, що при поєднанні ЦД і ХХН очікувана тривалість життя значно зменшується, тоді як за відсутності ХХН у пацієнта з ЦД цей показник не відрізняється від такого в загальній популяції (Foley R.N. et al., 2005). У дослідженні NHANES (1988-2000) було продемонстровано чітку кореляцію між ризиком кардіоваскулярної смерті та зниженням функції нирок. Аналогічні результати були отримані в багатьох інших великих рандомізованих дослідженнях. Так, серед 16 885 пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання, найбільший ризик розвитку великих кардіоваскулярних подій зафіксували серед учасників із поєднанням ЦД та ХХН (Vogel B. et al., 2017).

Ще одним чинником підвищеного кардіоваскулярного ризику є епізоди тяжкої гіпоглікемії. Так, у дослідженні ORIGIN (2016) у пацієнтів із ЦД та епізодами тяжкої гіпоглікемії було виявлено підвищений ризик великих кардіоваскулярних подій, підвищення загальної та кардіоваскулярної смертності, а також кількості летальних випадків унаслідок аритмій. Незалежним фактором ризику гіпоглікемії є ХХН.

Отже, для лікування ЦД необхідний багатофакторний підхід із метою запобігання життєзагрозливим ускладненням. У пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв рекомендовано з обережністю застосовувати деякі антигіперглікемічні засоби, знижувати дози чи застосовувати інші терапевтичні опції. Нові класи антидіабетичних препаратів можуть сповільнювати прогресування ХХН і сприяти профілактиці кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД.

Старший викладач і спеціаліст із ЦД лікарні Королівського коледжу Лондона (Велика Британія) Pratik Choudhary зауважив недостатність контролю глікемії в пацієнтів, які отримують базальний інсулін. Лише 20-30% хворих на ЦД 2 типу досягають контролю глікемії через 24 міс від початку терапії (Mauricio D. et al., 2017). Важливим методом досягнення глікемічного контролю є своєчасне, ефективне та якомога безпечніше титрування дози інсуліну. У багатоцентровому клінічному дослідженні було показано, що для зниження рівня HbA_{1c} від 8,5 до 6,5-7% необхідна доза становить 0,4-0,6 ОД/кг маси тіла на добу, незалежно від типу інсуліну (Bolli G.B. et al., 2017). Стартова доза препарату коливається в межах 0,1-0,2 ОД/кг, а досягнення цільової дози та цільового рівню HbA_{1c} є можливим уже на 12-му тижні терапії. При цьому доза препарату підвищується поступово з кроком у 0,02 ОД/кг (Owens D.R. et al., 2014).

На жаль, у реальній практиці лікарі не завжди дотримуються ефективного алгоритму титрування через побоювання розвитку гіпоглікемії. Відомо, що епізоди гіпоглікемії мають істотний негативний вплив на працездатність, а за тяжкого перебігу можуть значно підвищувати ризик кардіоваскулярних ускладнень. Однак побоювання щодо наслідків цього стану сильно перебільшені, адже частка пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі на тлі прийому базального інсуліну переносять епізоди гіпоглікемії, в більшості країн Європи не перевищує 10%. Потрібно також розуміти, що ризики, асоційовані з недостатнім зниженням рівня HbA_{1c}, набагато переважають потенційні наслідки гіпоглікемії. Поява аналогів інсуліну II покоління дала змогу суттєво знизити ризик гіпоглікемії, підвищити якість контролю глюкози й забезпечити кращий прогноз для пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу.

Професор Alice Cheng (Університет Торонто, Канада) розповіла про взаємозв'язок контролю глюкози антидіабетичними препаратами нового покоління та наявності в пацієнта ХХН. Аналоги інсуліну II покоління мають більш збалансований профіль фармакодинаміки, що дає можливість уникати різкого зниження рівня глюкози, на відміну від препаратів попереднього покоління. У дослідженні BRIGHT уперше було проведено пряме порівняння ефективності інсуліну гларгіну-300 та інсуліну деглюдеку під час титрування дози та підтримувального періоду. Межа не меншої ефективності становила 0,3% HbA_{1c}. Результати цієї роботи продемонстрували зіставний глікемічний контроль для таких показників, як HbA_{1c} та рівень глюкози натще. Однак під час періоду титрування дози (перші 12 тиж) частота виникнення гіпоглікемії була достовірно нижчою в групі пацієнтів, які отримували інсулін гларгін-300.

Що ж було причиною зниження ризику гіпоглікемії в групі інсуліну гларгіну-300 та як ці результати можуть вплинути на лікування пацієнтів із ХХН? Відомо, що ХХН наявна в 38% хворих на ЦД 2 типу, а 28% мають помірне чи тяжке порушення функції нирок (Wu B. et al., 2016). ХХН також є незалежним фактором ризику гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищує рівень кардіоваскулярної захворюваності та смертності (Alashi M. et al., 2014). З огляду на ці ризики в пацієнтів із коморбідністю ЦД 2 типу та ХХН застосування деяких видів терапії, включаючи препарати інсуліну, має проводитися з обережністю.

Важливо визначити ефективність і безпечність препаратів інсуліну, котрі використовуються в цій популяції пацієнтів. У дослідницькій програмі EDITION було продемонстровано, що частота розвитку гіпоглікемії в пацієнтів, які отримували інсулін гларгін-100, підвищувалася при ШКФ <60 мл/хв. Натомість у групі інсуліну гларгіну-300 такої залежності не спостерігалося. Цікаві дані також отримано в субаналізі дослідження BRIGHT, що був проведений серед учасників із порушенням функції нирок. Так, серед пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв, які отримували інсулін гларгін-300, спостерігалося більш виражене зниження рівня HbA_{1c} у порівнянні з інсуліном деглюдек-100, що не супроводжувалося підвищенням частоти гіпоглікемії. Отже, саме фармакологічні властивості різних аналогів інсуліну при зниженій функції нирок можуть пояснювати відмінності в ризику гіпоглікемії.

Професор Kamlesh Khunti (Університет Лестера, Велика Британія) підкреслив, що вкрай важливо враховувати дані, отримані в умовах реальної клінічної практики, адже близько 85% пацієнтів, які отримують аналоги інсуліну, не відповідають критеріям включення до рандомізованих клінічних досліджень – РКД (Saunders C. et al., 2018). Головною метою досліджень, проведених в умовах реальної практики, є підтвердження того, що результати РКД відтворюватимуться в загальній популяції хворих на ЦД. Для інсуліну гларгіну-300 створена комплексна програма досліджень клінічної ефективності та безпеки в реальній практиці. Поточні результати цієї програми збігаються з даними, що були отримані в РКД. Так, результати дослідження DELIVER-NAIVE D продемонстрували частоту виникнення гіпоглікемії при застосуванні інсуліну гларгіну-300, що збігається з такою в дослідженні BRIGHT. Дані дослідження DELIVER-HIGH RISK демонструють, що переключення пацієнтів з аналогів інсуліну I покоління на інсулін гларгін-300 сприяє зниженню частоти гіпоглікемії в популяції пацієнтів із високим ризиком цього ускладнення. У дослідженні DELIVER D+ було продемонстровано аналогічний рівень контролю глікемії в пацієнтів, яких переключали на терапію інсуліном гларгіном-300 або інсуліном деглюдек. Отже, в пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії аналоги інсуліну II покоління можуть забезпечити переваги, зіставні з отриманими в загальній популяції хворих на ЦД.

Продовження на стор. 5.

SANOFI

Терапія цукрового діабету: інноваційні рішення для індивідуальних потреб

Продовження. Початок на стор. 5.

Професор Julio Rosenstock (Центр із досліджень ЦД, м. Даллас, США) наголосив на необхідності вдосконалення терапевтичних стратегій для підвищення ефективності застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) у пацієнтів із ЦД 2 типу. У багатьох дослідженнях було продемонстровано переваги арГПП-1 у зниженні кардіоваскулярного ризику, що є вкрай важливим для цієї групи хворих. Згідно з оновленими рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (2019), пацієнтам із ЦД 2 типу, котрі раніше не отримували терапію та мають атеросклероз або високий / дуже високий кардіоваскулярний ризик, як препарати першої лінії рекомендовано призначати арГПП-1 або інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

На жаль, на шляху впровадження змін у стратегії лікування ЦД 2 типу стоїть багато бар'єрів, таких як клінічна інерція, низький комплаєнс пацієнтів, страх гіпоглікемії та побічні ефекти. Поява на фармацевтичному ринку фіксованих комбінацій базального інсуліну й арГПП-1 дає змогу оптимізувати лікування за рахунок урівноваження переваг і недоліків обох препаратів. У нещодавно проведеному дослідженні LixiLan-G порівняли ефективність продовження терапії арГПП-1 і переключення на комбінацію інсуліну гларгіну та ліксисенатиду. Критеріями включення були стаж ЦД від 1 року та рівень HbA_{1c} 7-9%. Через 26 тиж спостереження в групі продовження терапії арГПП-1 середній рівень HbA_{1c} знизився від 7,9 до 7,4%. Пацієнти, котрі отримували фіксовану комбінацію, досягли більш вираженого зниження HbA_{1c} – від 7,9 до 6,7%. Серед 257 пацієнтів, які отримували комбінацію інсуліну гларгіну та ліксисенатиду, зафіксовано лише один випадок тяжкої гіпоглікемії.

У підсумку доповідач зазначив, що застосування арГПП-1 як першого ін'єкційного антидіабетичного препарату надалі зростатиме. Проте слід пам'ятати, що близько 60% пацієнтів не досягають достатнього глікемічного контролю на тлі монотерапії. Стратегія переключення пацієнтів на фіксовані комбінації арГПП-1 і базального інсуліну підтвердила свою ефективність і безпечність та є вигіднішою з погляду фармакоекономіки порівняно з лікувальними режимами, що передбачають декілька щоденних ін'єкцій.

Темою доповіді **професора Jay Skyler (Університет Маямі, США)** стали перспективи такої терапевтичної стратегії, як відновлення β-клітин підшлункової залози (ПЗ). Оптимальними терапевтичними завданнями в пацієнтів із ЦД 1 типу

є превенція імунної деструкції ПЗ, запобігання збереженню маси β-клітин, заміна чи регенерація β-клітин і автоматична доставка інсуліну. Одним із найперспективніших методів заміни β-клітин ПЗ є застосування стовбурових клітин. Стратегії застосування стовбурових клітин при ЦД 1 типу можуть мати пацієнт-специфічний характер. Приміром, за допомогою біопсії проводиться забір стовбурових клітин пацієнта, що надалі проходять «перепрограмування» в лабораторних умовах, а згодом трансформуються в клітини ПЗ. Роботою в напрямі реалізації цього алгоритму займається платформа Organesis, яка розробляє методику трансформації власних клітин печінки на повністю функціональні глюкозочутливі інсуліносекретуючі клітини. Іншим перспективним напрямом заміни β-клітин ПЗ є використання алогенних стовбурових клітин (індукованих плюрипотентних або ембріональних). Ключовими перевагами цього напряму є можливість створення банків стовбурових клітин, доступність для більшості населення, центральне виробництво та легка комерціалізація методу.

Підготував ***Ігор Кравченко***

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:
Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, майстер-класи, розбір клінічних випадків

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти, лікарі загальної практики

Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- 20-22.02.20 – Київ
- 23-25.04.20 – Ужгород
- 18-20.06.20 – Івано-Франківськ
- 10-12.09.20 – Львів
- 29-31.10.20 – Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:
044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool
endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення й перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (19-ті Данилевські читання)

27-28 лютого 2020 року, м. Харків

Про місце проведення конференції буде повідомлено додатково.

Пріоритетні програмні питання

- Чинники та механізми формування ендокринопатій.
- Епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози.
- Сучасні методи діагностики, терапії та реабілітації хворих із ендокринною патологією.
- Удосконалення надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Оргкомітет
Контакти: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.
Олександр Вікторович Козаков: (067) 571-86-00.
Михайло Іванович Зубко: (067) 919-01-27.

Изменения тиол-дисульфидного гомеостаза у детей с сахарным диабетом 1 типа

Увеличение количества активных форм кислорода обусловливает образование ковалентных связей между атомами серы, вследствие чего тиол-дисульфидный гомеостаз смещается в сторону дисульфида, что приводит к окислительному повреждению. Целью данного исследования было оценить тиол-дисульфидный гомеостаз у детей с сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Методы. Тиол-дисульфидный гомеостаз был оценен у 30 пациентов с СД 1 типа и 30 здоровых участников контрольной группы с учетом возраста и пола. Параметры тиол-дисульфидного гомеостаза были измерены с использованием нового автоматизированного метода. Была изучена корреляция между демографическими данными и этими параметрами.

Результаты. Между группами не было отмечено никаких существенных различий по возрасту или полу. Параметры тиол-дисульфидного гомеостаза у пациентов с СД 1 типа и участников контрольной группы были следующими: нативный тиол – 388,3±76,7 и 423,1±45,2 мкмоль/л, общий тиол – 426,2±87 и 455,7±49,9 мкмоль/л, дисульфид – 18,9±7 и 16,2±5,6 мкмоль/л соответственно. Соотношения дисульфид / нативный тиол и дисульфид / общий тиол были значительно выше в группе СД 1 типа (p=0,005 и p=0,004), тогда как уровень нативного тиола и соотношение нативный тиол / общий тиол в этой группе были значительно ниже, чем в контрольной (p=0,036 и p=0,015). Не было отмечено значительной корреляции между демографическими данными и параметрами тиол-дисульфидного гомеостаза.

Выводы. Данное исследование показывает, что динамический тиол-дисульфидный гомеостаз у детей с СД 1 типа смещен в сторону дисульфида. Считается, что этот сдвиг вызван окислительным повреждением в β-клетках. Дополнительные исследования тиол-дисульфидного гомеостаза у детей с СД 1 типа могут помочь разработать методы раннего выявления окислительного повреждения в β-клетках.

Yasar Durmus S. et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus? Diabetes Res. Clin. Pract. 2019 Mar; 149: 64-68.

Уменьшение длительности фазы медленного сна и изменение суточных ритмов обмена кортизола у пациентов с болезнью Аддисона

Кортизол играет ключевую роль в инициации и поддержании различных фаз сна. Пациенты с болезнью Аддисона (БА) часто сообщают о нарушениях сна, и лечение гидрокортизоном не восстанавливает естественный суточный ритм обмена кортизола у этих пациентов. Тем не менее в нескольких исследованиях изучалась связь между качеством сна, специально измеряемого с помощью полисомнографического оборудования, и концентрациями кортизола в ночное время у пациентов с БА.

Методы. Использовалась адаптированная ко сну электроэнцефалография для мониторинга сна на протяжении всей ночи у 7 пациентов с БА и у 7 здоровых людей. Отбирались образцы кортизола из слюнной жидкости перед сном, в полночь, после пробуждения и через 30 мин после него.

Результаты. В контрольной группе концентрация кортизола была ниже, чем у пациентов с БА перед сном и в полночь. Во второй половине ночи концентрация кортизола у пациентов с БА резко снижалась, а в контрольной группе – неуклонно увеличивалась. В то время как у большинства участников контрольной группы отмечалось повышение уровня кортизола при пробуждении, у всех пациентов с БА наблюдалось его снижение от момента пробуждения до 30 мин после него (P=0,003). У пациентов с БА длительность фазы медленного сна (SWS) была значительно меньше (P=0,001), что связано с повышенными концентрациями кортизола в ночное время.

Выводы. В целом эти результаты показывают, что у пациентов с БА наблюдаются закономерные изменения концентрации кортизола в ночное время, отличные от таковых у здоровых людей, и что относительно высокие его концентрации связаны со снижением длительности SWS. Эти гормональные аберрации могут нарушать рутинные процессы консолидации памяти, зависящие от сна, и, следовательно, могут объяснять, по крайней мере частично, нарушения памяти, часто встречающиеся у пациентов с БА.

Henry M. et al. Reduced Slow-Wave Sleep and Altered Diurnal Cortisol Rhythms in Patients with Addison's Disease. Eur. J. Endocrinol. 2018. Oct; 179 (5): 319-330.

Спектр эндокринопатий, вызванных ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, у онкологических пациентов: обзорные данные

С 2011 г. одобрено шесть ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ICI) для лечения пациентов со множественными прогрессирующими солидными опухолями и гематологическими злокачественными новообразованиями с целью улучшения прогноза. Отчеты о случаях побочных эффектов, связанных с гуморальным иммунитетом, публикуются все чаще, поскольку все больше пациентов со злокачественными новообразованиями получают лечение этими препаратами. Подобные отчеты предупреждают врачей общей практики о побочных эффектах лекарственного средства (которые могут изменяться на протяжении его метаболического цикла) и включены в постмаркетинговый контроль безопасности. Был проведен обзор сообщений о случаях эндокринопатий, вызванных ICI, до и после того, как они поступили в продажу.

Методы. В июле 2017 г. был проведен поиск в четырех базах данных для эндокринопатий, вызванных ICI. Вручную проверялись ссылки на статьи, содержание соответствующих источников и проводились дополнительные поисковые запросы, чтобы собрать последние отчеты до января 2018 г. Для соответствия критериям исследования источник должен был включать информацию о типе рака, типе ICI, клинической картине, результатах биохимических тестов, лечении и связи ICI с эндокринопатиями. Отобранные данные затем были обобщены и классифицированы.

Результаты. В 179 статьях сообщалось о 451 случае ICI-индуцированных эндокринопатий: у 222 пациентов отмечался гипопитуитаризм, у 152 – нарушения в работе щитовидной железы (ЩЖ), у 66 – СД, у 6 – первичные нарушения функции надпочечников, у 1 – АКТГ-зависимый синдром Кушинга, у 1 – гипопаратиреоз (гипоПТ), у 3 – несахарный диабет. Их клинические проявления отражают избыток или дефицит гормонов. Некоторые случаи протекали бессимптомно, другие представляли опасность для жизни. Могла быть поражена одна или несколько желез внутренней секреции. Полигландулярные эндокринопатии могут проявляться одновременно или последовательно. Многие манифестируют в течение 5 мес после начала терапии; некоторые – уже после того, как курс ICI был остановлен. В основном они необратимые и требуют долгосрочной гормонозаместительной терапии. Высокие дозы стероидов использовались при появлении неэндокринных побочных эффектов или в качестве профилактики надпочечниковой недостаточности. В отобранных отчетах приводилась различная информация, но все они соответствовали критериям исследования для постановки диагноза.

Выводы. Спектр эндокринопатий, вызванных ICI, широкий – 12 различных проявлений, поражается 5 желез. Клиническое обоснование, объединяющее клинические, биохимические и терапевтические аспекты, необходимо для правильной диагностики и управления этими состояниями. Врачи общей практики должны проявлять бдительность в отношении их возникновения и уметь диагностировать, исследовать и надлежащим образом контролировать их с момента возникновения и в последующем.

Tan M.H. et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. Clin. Diabetes Endocrinol. 2019. Jan; 5: 1.

Всегда ли пациентам с гипопаратиреозом нужны диетические добавки с кальцием?

Пероральные добавки с солями кальция рекомендуются для лечения хронического гипоПТ, хотя дозы варьируют для отдельных пациентов и с точки зрения отдельных клиницистов. Однако отзывы пациентов о добавках с солями кальция могут быть отрицательными, особенно из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и осложнений, связанных с гиперкальциурией.

Ниже рассматривается клинический случай, когда пациентка с гипоПТ обратилась за консультацией по поводу снижения дозы пероральных солей кальция, которые она принимала после операции на ЩЖ, с целью полного прекращения курса. Для оценки целесообразности ее просьбы сначала описывается стандартное лечение гипоПТ в соответствии с текущими рекомендациями, а затем представляются данные из (а) обзора заметок группы из 24 пациентов с гипоПТ, получавших лечение по схеме «без кальция», (б) комплексного онлайн-опроса о лечении и опыте 330 пациентов с гипоПТ. Обзор заметок показывает, что целевые уровни кальция в сыворотке крови были успешно достигнуты у всех 24 больных после перехода на режим «без кальция». Не зарегистрировано никаких побочных симптомов, связанных с гипокальциемией, новыми почечными камнями, значительной гиперкальциурией. Онлайн-опрос выявил 36% пациентов с гипоПТ, которые продолжали принимать активированный витамин D, но прекратили прием добавок с кальцием. Пациенты с гипоПТ, не принимающие в настоящее время кальций, сообщили о значительно более низкой распространенности побочных эффектов и исходов по сравнению как с их предыдущим опытом при приеме препаратов кальция, так и с 64% участников, которые продолжали принимать пероральный кальций. Эти данные позволяют сделать вывод, что с учетом методологических ограничений у пациентов с хроническим гипоПТ существуют значительные проблемы переносимости, возникающие в связи с традиционными схемами лечения на основе препаратов кальция. Для отдельных пациентов может оказаться целесообразным управляемый терапевтически переход к режиму «без кальция». Также необходима проспективная оценка режимов терапии на основе препаратов кальция по сравнению с альтернативными, без препаратов кальция (или с низким его содержанием).

Al-Sharefi A. et al. Is calcium supplementation always needed in patients with hypoparathyroidism? Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2019 Feb.

Связь функции щитовидной железы матери и ее ответа на хорионический гонадотропин человека с ранним ростом плода

Ранний рост плода во время беременности является важным фактором, определяющим исход беременности и здоровье ребенка в более позднем возрасте. В течение первого триместра рост плода зависит от материнских гормонов ЩЖ, и оптимальная их доступность обеспечивается посредством стимуляции материнской ЩЖ хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Мощные стимулирующие эффекты ХГЧ на гестационную функцию ЩЖ и ее клиническую значимость при раннем росте плода остаются неизвестными и требуют изучения.

Методы. В этом исследовании приняли участие 46 986 матерей, у которых определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4, T_3, антител к тиреоидной пероксидазе и ХГЧ, а также были получены измерения копчико-теменного размера (КТР) плода на УЗИ.

Результаты. Была отмечена отрицательная связь ТТГ с КТР и положительная связь свободного T_4 с КТР. Однако, принимая во внимание стимуляцию ЩЖ с помощью ХГЧ, обнаружено, что нарушение реакции ЩЖ на стимуляцию ХГЧ было связано с КТР до 0,2 SD (высокий уровень ХГЧ с высоким ТТГ), КТР до 0,6 SD (высокий уровень ХГЧ с низким свободным T_4). Даже в пределах нормального диапазона ТТГ и свободного T_4 ослабленный ответ ЩЖ на стимуляцию ХГЧ был связан с меньшим КТР.

Выводы. Низкая функциональность материнской ЩЖ в течение первого триместра связана с меньшим КТР. Однако нарушение реакции ЩЖ на стимуляцию ХГЧ связано со значительно меньшим КТР. Эти данные могут помочь лучше диагностировать беременность с высоким риском ограничения роста плода и избегать неблагоприятных прогнозов для беременности или роста ребенка.

Zhang Y. et al. Association of maternal thyroid function and thyroidal response to human chorionic gonadotropin with early fetal growth. Thyroid. 2019 Feb.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ публикует инновационные рекомендации по тестированию на ВИЧ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала новые рекомендации, призванные помочь странам в обеспечении охвата 8,1 млн человек с невыявленной ВИЧ-инфекцией, лишенных доступа к жизненно необходимому лечению. Тестирование на ВИЧ критически важно для ранней диагностики и скорейшего начала лечения. Качественные услуги по тестированию на ВИЧ также предполагают в случае отрицательного результата оказание эффективных услуг в области профилактики, что поможет сократить число новых случаев ВИЧ-инфицирования, которое сегодня составляет 1,7 млн в год.

Руководство было опубликовано в преддверии Всемирного дня борьбы со СПИДом (1 декабря) и Международной конференции по СПИДу и инфекциям, передаваемым половым путем (2-7 декабря, г. Кигали, Руанда). Сегодня 2/3 ВИЧ-инфицированных проживают в Африканском регионе. В Сводном руководстве по оказанию услуг в области тестирования на ВИЧ представлены рекомендации относительно инновационных подходов для удовлетворения текущих потребностей. ВОЗ настоятельно рекомендует всем странам принять стандартный протокол тестирования на ВИЧ, в рамках которого для определения ВИЧ-статуса используются три последовательных реактивных теста. До сих пор в большинстве стран с высоким бременем ВИЧ применялось два последовательных теста. Новый подход может позволить странам достичь максимальной точности тестирования на ВИЧ. ВОЗ рекомендует странам использовать самотестирование на ВИЧ в качестве первого шага, основываясь на новых данных о том, что это может подтолкнуть лиц из групп повышенного риска к диагностике в лечебном учреждении, от чего они обычно уклоняются.

ВОЗ также рекомендует использовать социальные сети как инструмент, способствующий тестированию на ВИЧ, для охвата ключевых групп населения, подверженных риску, но не имеющих доступа к диагностике. К ним относятся мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, работники секс-индустрии, трансгендеры и заключенные. На долю перечисленных групп и их партнеров приходится более 50% новых случаев ВИЧ. Так, в Демократической Республике Конго были протестированы 99 человек из числа контактов в социальных сетях 143 ВИЧ-инфицированных пациентов, 48% протестированных оказались ВИЧ-положительными.

Рассылка коротких сообщений и видеороликов с применением цифровых коммуникационных технологий может способствовать формированию запроса на тестирование на ВИЧ и повысить показатели диагностики. Во Вьетнаме специалисты по работе с населением предоставили консультации 6500 представителям основных групп риска; 80% из них получили направление на тестирование на ВИЧ, 95% получивших такое направление были протестированы. Большинство (75%) получивших подобные консультации ранее никогда не пользовалось услугами такого рода.

ВОЗ рекомендует соответствующим странам Европейского региона, Юго-Восточной Азии, Западной части Тихого океана и Восточного Средиземноморья, где для лабораторного тестирования по-прежнему используется метод вестерн-блоттинга, принимать целевые меры на уровне общин для организации оказания услуг по экспресс-тестированию силами непрофессиональных работников здравоохранения. Как показал опыт Кыргызстана, сегодня в результате перехода на новые методы диагностики ВИЧ время ожидания результатов тестирования составляет лишь 1-2 нед, тогда как при использовании вестерн-блоттинга результатов приходилось ждать до 4-6 нед.

Внедрение комбинированных экспресс-тестов на ВИЧ/сифилис в качестве первого теста на ВИЧ в рамках дородовой помощи может помочь странам в элиминации передачи этих инфекций от матери ребенку. Это могло бы позволить устранить пробел в диагностике и лечении и ликвидировать вторую по значимости причину мертворождения в мире. Странам также рекомендуется вводить комплексное тестирование на ВИЧ, сифилис и гепатит В.

По состоянию на конец 2018 г. во всем мире насчитывалось 37,9 млн людей, живущих с ВИЧ; 79% из них прошли диагностику, 62% находились на лечении и 53% в результате систематического лечения добились супрессии вирусной нагрузки до уровня, практически исключающего риск дальнейшей передачи инфекции.

Большинство подростков в мире ведут малоподвижный образ жизни

Согласно первому в истории исследованию уровня физической активности среди подростков, подготовленному учеными из ВОЗ и опубликованному в журнале The Lancet Child & Adolescent Health, требуются неотложные меры для повышения уровня физической активности мальчиков и девочек в возрасте от 11 до 17 лет. Показатели физической активности >80% посещающих школу подростков (85% девочек и 78% мальчиков) ниже рекомендованного уровня (≥1 ч/сут).

Как следует из публикации, основанной на анализе результатов опроса 1,6 млн учащихся в возрасте 11-17 лет, в период 2001-2016 гг. по уровню физической активности девочки отставали от мальчиков во всех 146 исследованных странах, кроме 4 (Тонга, Самоа, Афганистан и Замбия). В 2016 г. разница между долей мальчиков и долей девочек, уровень физической активности которых соответствовал рекомендованному, превышала 10% почти в каждой 3-й стране (в 43 из 146), причем самый большой разрыв наблюдался в США и Ирландии (>15%). В большинстве (в 107 из 146, то есть 73%) стран, охваченных исследованием, в период 2001-2016 гг. гендерный разрыв увеличился.

Авторы провели анализ данных, собранных в ходе опросов относительно уровня физической активности у школьников, чтобы оценить, какая доля детей 11-17 лет не соблюдает эти рекомендации. При оценке учитывались все виды физической активности: активные игры, досуг и спорт, активная работа по дому, ходьба и езда на велосипеде или другие способы активного передвижения, занятия физкультурой и регулярные физические упражнения. В новом исследовании было впервые проанализировано, как менялись тенденции в период 2001-2016 гг. Для этого на все 146 стран, охваченных исследованием, были экстраполированы тенденции, отмеченные в 73 странах, в которых в течение указанного периода регулярно проводились обследования уровня физической активности среди подростков. По итогам проведенного анализа было установлено, что в глобальном масштабе в период 2001-2016 гг. распространенность малоподвижного образа жизни несколько снизилась среди мальчиков (с 80 до 78%), а у девочек осталась прежней – на уровне порядка 85%.

Наиболее заметное снижение дефицита двигательной активности у мальчиков наблюдалось в Бангладеш (с 73 до 63%), Сингапуре (с 78 до 70%), Таиланде (с 78 до 70%), Бенине (с 79 до 71%), Ирландии (с 71 до 64%) и США (с 71 до 64%). У девочек изменения были незначительными и варьировали в пределах от -2% в Сингапуре (с 85 до 83%) до +1% в Афганистане (с 87 до 88%).

Авторы исследования отмечают, что сохранение этих тенденций не позволит достичь глобального целевого показателя относительного сокращения дефицита физической активности на 15%, необходимого, чтобы к 2030 г. средний показатель дефицита физической активности в мире, одобренный на Всемирной ассамблее здравоохранения в 2018 г., не превышал 70%.

В 2016 г. Филиппины стали лидером по дефициту физической активности среди мальчиков (93%), а Южная Корея – среди девочек (97%) и подростков обоего пола (94%). Бангладеш, напротив, стала страной с самой низкой распространенностью дефицита физической активности среди мальчиков, девочек и подростков обоего пола (63, 69 и 66% соответственно).

Странами с наиболее низким дефицитом движения среди мальчиков были Бангладеш, Индия и США. Авторы отмечают, что более низкую распространенность малоподвижного образа жизни в Бангладеш и Индии, где в 2016 г. дефицит движения отмечался у 63 и 72% мальчиков соответственно, можно объяснить высокой популярностью в этих странах национальных видов спорта. При этом в США низкий показатель дефицита физической активности (64%) может быть обусловлен хорошим преподаванием физической культуры в школах, интенсивным освещением спортивных событий в СМИ и наличием большого числа спортивных клубов в таких дисциплинах, как хоккей, американский футбол, баскетбол и бейсбол.

Наиболее низкие показатели распространенности дефицита физической активности среди девочек отмечались в Бангладеш и Индии, что, вероятно, можно объяснить социальными особенностями, такими как повышенный объем работы по дому, выполняемой девочками.

Авторы обращают внимание на некоторые ограничения исследования: использовалась только информация, полученная от посещающих школу подростков; данными о физической активности тех, кто в школу не ходит, исследователи не располагали. Посещающие школу подростки могут по характеристикам отличаться от других своих сверстников, поскольку чаще происходят из более благополучных семей, в большей степени заинтересованных в хорошей успеваемости в других учебных дисциплинах, нежели в физической культуре и спорте. Кроме того, хотя исследованием в целом был охвачен 81% посещающих школу подростков, этот охват на уровне стран был неравномерным и варьировал в пределах от 36% в странах с низким уровнем дохода до 86% в странах с высоким уровнем дохода. В исследовании использовались только сведения, полученные по итогам опросов самих подростков, поэтому данные могли содержать искажения. Данные с носимых устройств не использовались ввиду отсутствия возможности их сопоставления с результатами опросов.

Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую терапию острой печеночной порфириии

20 ноября Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration US – FDA) одобрило препарат Гивлаари (гивосиран) для лечения взрослых с острой печеночной порфирией – генетическим заболеванием, приводящим к накоплению токсичных молекул порфирина, которые образуются в процессе выработки гема (комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, участвующие в связывании кислорода в крови).

«Такое накопление может вызвать острые приступы порфирии, которые могут привести к сильной боли и параличу, дыхательной недостаточности, судорогам и изменениям психического статуса. Данные приступы происходят внезапно и могут стать причиной необратимого неврологического повреждения и смерти, – отметил Ричард Паздур, директор Онкологического центра передового опыта FDA и исполняющий обязанности директора Управления онкологических заболеваний в Центре по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – До сегодняшнего одобрения варианты лечения обеспечивали лишь частичное уменьшение выраженности сильной постоянной боли, которая характеризует эти приступы. Одобренный препарат может лечить данное заболевание, помогая уменьшить количество приступов».

Одобрение препарата Гивлаари было основано на результатах клинического исследования с участием 94 пациентов с острой печеночной порфирией. Эффективность препарата измерялась частотой приступов порфирии, требующих госпитализации, срочных визитов к врачу или внутривенного вливания гемина в домашних условиях. Согласно полученным результатам, пациенты, принимавшие гивосиран, испытали на 70% меньше приступов порфирии по сравнению с получавшими плацебо. Среди побочных эффектов, связанных с приемом препарата Гивлаари, были тошнота и реакция в месте инъекции.

FDA рассматривало заявку на препарат гивосирана в приоритетном порядке как прорывную терапию, предоставив препарату статус орфанного.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Хвороба сухого ока: патогенез, діагностика та сучасний арсенал препаратів
Г.І. Дрожжина, Н.М. Веселовська, С.О. Риков та ін. **28-29**
За матеріалами експертного засідання, 16 жовтня, м. Київ

Мукополісахаридози: очні прояви
О.П. Вітовська, Н.О. Пічкур, Т.В. Сковпень та ін. **31**

Основні клінічні аспекти використання препарату Офтаксантин в офтальмології
В.А. Васюта **32**

Офтальмологічні захворювання в практиці сімейного лікаря: невідкладні стани, червоне око, підбір контактної корекції зору **34-35**

Сучасний погляд на менеджмент хвороби сухого ока та супровід глаукоми в катарактальній хірургії
M. Zierhut, M. Calonge, І.В. Шаргородська **37-38**
За матеріалами науково-практичної конференції, 17-19 жовтня, м. Київ

Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні косоокості
М.О. Щадних **39**

Ефективність терапії хвороби сухого ока в рамках сучасних міжнародних настанов
Г.І. Дрожжина, M. Calonge, І.В. Деряпа та ін. **40-41**
За матеріалами науково-практичної конференції, 17-19 жовтня, м. Київ

Ретинопатия недоношенных
С.В. Кацан **42-43**

Офтальмологічний дайджест: нові напрями в лікуванні хвороб органа зору
Т.В. Манойло, О.О. Путієнко, М.М. Уманець та ін. **44-45**
За матеріалами науково-практичної конференції, 17-19 жовтня, м. Київ

Ніщо так сильно не впливає на наше серце та волю, як приклад інших людей
О.П. Вітовська, Т.В. Баран **46**

Сучасні підходи до лікування глаукоми: ефективні методи антиглаукомної терапії
Я.А. Гриценко **47**
За матеріалами науково-практичного семінару, 1 листопада, м. Одеса

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Менеджмент хронічного тазового болю в жінок: короткий довідник лікаря на основі настанов EAU (2019) **23**

Веногепанол 1000 у лікуванні хронічних захворювань вен: клінічне дослідження **25-26**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Дискуссионные вопросы диагностики, применения антибиотиков и лекарственных средств растительного происхождения при острых риносинуситах у взрослых
И.Г. Березняков **18-20**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Пульмонологія • Дайджест **52**

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило препарат для лечения серповидно-клеточной анемии

25 ноября Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration US – FDA) одобрило препарат Оксбрита (воксалотор) для лечения серповидно-клеточной анемии у взрослых и детей старше 12 лет.

«Принятое сегодня решение дает новую надежду 100 тыс. американцев и более чем 20 млн пациентов по всему миру, страдающих от этого тяжелого заболевания крови, – заявил Бретт П. Жируар, директор FDA. – Научные инвестиции привели нас к появлению новых инструментов в борьбе с серповидно-клеточной анемией. Мы по-прежнему привержены повышению значимости этой болезни в качестве приоритета общественного здравоохранения и внедрению новых методов лечения, которые доказали свою безопасность и эффективность».

У пациентов с серповидно-клеточной анемией эритроциты приобретают серповидную форму и закупоривают кровеносные сосуды. Заболевание чаще всего встречается среди населения стран Африки к югу от Сахары и их потомков. Оксбрита – первая лицензированная терапия, действие которой направлено на деформированные эритроциты, вызывающие заболевание. Препарат снижает вероятность того, что серповидные клетки слипнутся в форме серпа, так как это разрушает эритроциты и может вызвать снижение уровня гемоглобина в крови.

FDA решило одобрить препарат Оксбрита по ускоренному процессу. Это означает, что лекарство может быть направлено на неудовлетворенные медицинские потребности, но необходимо провести дополнительные клинические исследования.

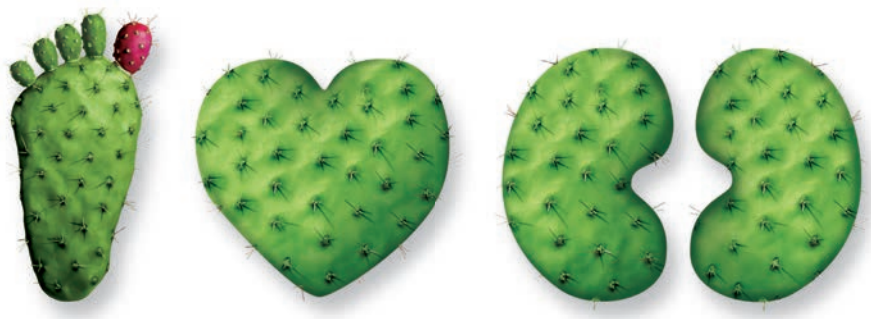
Одобрение препарата Оксбрита основано на результатах клинического испытания с участием 274 пациентов с серповидно-клеточной анемией. В исследовании 90 пациентов получали 1500 мг Оксбриты, 92 пациента – 900 мг Оксбриты и 92 пациента – плацебо. Эффективность терапии в группе 1500 мг Оксбриты составила 51,1% по сравнению с 6,5% в группе плацебо. Наиболее частые побочные эффекты терапии Оксбритой были головная боль, диарея, боль в животе, тошнота, усталость, сыпь и лихорадка.

Препарат производит компания Global Blood Therapeutics.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

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 22.02.2019 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.*** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: 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, зазначеної у розділі «Склад». ***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, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. ***Ниркова недостатність*** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. ***Виведення.*** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{14}C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. ***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 Аденурик®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 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 Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_02_2019_V1_Print. Дата затвердження до друку: 21.03.2019

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ЗМІСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Раціональне використання антибіотиків при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

І.Г. Березняков 27

За матеріалами конгресу, 15-16 листопада, м. Київ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 8, 9

Лауреати Нобелівської премії з медицини та фізіології – 2019

В. Келін-молодший, Г. Семенза, П. Реткліфф 16-17

Вейпинг и состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ: есть ли взаимосвязь? 48-49

КОНФЕРЕНЦІЯ

Професійні та правові аспекти діяльності лікаря-стоматолога

О. Бабич, С. Красник, О. Юдін та ін. 21-22

За матеріалами 5-го Національного стоматологічного конгресу, 18-19 жовтня, м. Київ

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Сучасні погляди на лікування подагри

С.В. Кушніренко, М.Л. Пастернак, А.С. Крилова та ін. 12-13

За підсумками науково-практичної конференції, 31 жовтня – 1 листопада, м. Київ

Цереброкардіальні прояви остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта

В.В. Поворознюк 14

За підсумками науково-практичної конференції, м. Дніпро

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Сучасні погляди на механізми дії метформіну

G. Rena, G. Hardie, E.R. Pearson 3

Терапія цукрового діабету: інноваційні рішення для індивідуальних потреб

M. Cooper, P. Choudhary, A. Cheng та ін. 5-6

За підсумками науково-практичного симпозіуму, 16 вересня, м. Барселона, Іспанія

Ендокринологія • Дайджест 7

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Нарушение системы гемостаза при сепсисе

А.А. Мельник 50-51

Склад: 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжні речовини: вода очищена.
Лікарська форма. Спрей та розчин для ротової порожнини.
Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J.
Показання. Комплексне лікування гострого і хронічного тонзиліту; фарингіту; комплексне лікування кандидозу слизової оболонки ротової порожнини; стоматиту, гінгівіту; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота.
Протипоказання. Індивідуальна чутливість до мірамістину.
Побічні реакції. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. В окремих випадках можливе короткочасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд після застосування лікарського засобу і не потребує його відміни.
Діти. Спрей дозволений дітям віком від 3 років. Розчин – не слід застосовувати у педіатричній практиці.
Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Упаковка. Спрей – 50 мл у флаконі з насадкою-розпилювачем у пачці. Розчин – 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком.
Категорія відпуску. Без рецепта. РП МОЗ України Целіста® розчин - UA/16403/01/01 від 08.11.2017 р., Целіста® спрей - UA/16494/01/01 від 13.12.2017 р.

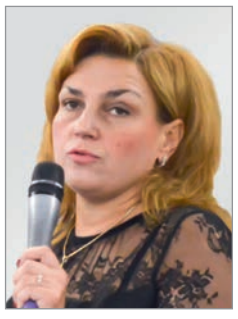
Джерела інформації:
1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів.
2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К., ГОУ ВПО "Університет дружби народів", Москва, УДК 616-002.2
*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.
**За результатами конкурсу споживачів "Вибір року" в Україні 2016, 2017, 2018.
www.choice-of-the-year.com.ua

ДАРНИЦЯ
ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ**

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Сучасні погляди на лікування подагри

Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України «Ревматологічні хвороби: сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», що відбулася в Києві 31 жовтня – 1 листопада, включала низку тематичних пленарних засідань, наукових симпозіумів, круглих столів і майстер-класів. Окреме засідання було присвячено питанням діагностики та лікування подагри.



Доцент кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Стелла Вікторівна Кушніренко охарактеризувала ураження нирок при подагрі.

На початку виступу доповідач нагадала, що ураження нирок при подагрі слід розглядати як різновид хронічної хвороби нирок (ХХН). Відповідно до сучасних даних, потенційним клінічним біомаркером ХХН є співвідношення уромодулін/креатинін у сечі. Важливим моментом у лікуванні подагри є те, що уратознижувальна терапія виконує не лише протиподагричну, а й рено- та кардіопротекторну функцію.

Термін ХХН з'явився 2002 р., й у наш час усі ниркові захворювання, котрі тривають понад 3 міс, вважаються ХХН. Своєю чергою, поняття «хронічна ниркова недостатність» (ХНН) застосовується для пацієнтів, які перебувають на нирковозамісній терапії чи готуються до неї.

В основу класифікації ХХН покладено швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). У нормі цей показник має перевищувати 90 мл/хв, тоді як за умови ниркової недостатності становить менш як 30 мл/хв. Оскільки після 45 років ШКФ у середньому знижується на 1 мл/хв на рік, для осіб старшого віку є прийнятними менші показники ШКФ – у межах 60-89 мл/хв.

Як слід визначати ШКФ? Проба Реберга – Тарєєва, формули Кокрофта – Голта та MDRD уже давно стали історичним минулим, і нині весь світ послуговується формулою CKD-EPI. Для дітей (до 18 років) використовується формула Schwartz, яка з'явилася 1976 р. й уже тричі підлягала модифікації. Для пацієнтів з ожирінням, кахексією, ампутованими кінцівками (та, відповідно, скороченим колом кровообігу) чутливим показником функції нирок є цистатин С. Із 2012 р. рекомендовано розраховувати ШКФ на основі цистатину С або за допомогою комбінованих формул із креатиніном і цистатином. При ХХН обов'язковим є визначення екскреції альбуміну. Із класифікацією змін цього показника найкраще ознайомлені ендокринологи, оскільки саме на рівні екскреції альбуміну ґрунтується встановлення стадії діабетичної нефропатії. Рівень екскреції альбуміну, котрий в Україні часто неправильно називають «тестом на мікроальбумінурію», не має перевищувати 30 мг/добу. Важливим показником є також співвідношення альбуміну та креатиніну, що після 18 років не має перевищувати 3 мг/ммоль незалежно від статі.

За статистичними даними, ознаки ХХН має кожна шоста-сьома людина у світі. Здебільшого причинами ХХН у дітей виступають вроджені вади розвитку нирок, а в дорослих – позаниркові захворювання, а саме цукровий діабет (ЦД) 2 типу й артеріальна гіпертензія (АГ). Не слід також забувати, що підґрунтям ХХН можуть стати порушення метаболізму сечової кислоти (СК).

Гіперурикемія являє собою підвищення вмісту СК у сироватці крові. Відповідно до настанов Європейської протиревматичної ліги (EULAR), верхня межа показника для жінок становить 360 мкмоль/л, а для чоловіків – 420 мкмоль/л. Гіперурикемія тісно пов'язана не лише з подагрою, а й із ЦД, метаболічним синдромом (МС), хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС). Саме СК є ключовою молекулою кардіоренального МС і незалежним фактором виникнення та прогресування ХХН. Безсимптомна гіперурикемія виявляється в кожної третьої-п'ятої людини, й, хоча подагра виникає лише у 20% із них, цей стан потребує прицільної уваги лікаря.

Існує кілька видів подагричного ураження нирок: гостра сечокисла нефропатія, уратний нефролітіаз (слід зауважити, що 40% пацієнтів з оксалатно-кальцієвим нефролітіазом також мають гіперурикемію), хронічний уратний тубулоінтерстиційний нефрит. Губчаста нирка традиційно розглядалась як вроджена патологія, проте в наш час зафіксовано такі випадки в молодих жінок, які з метою схуднення безконтрольно приймають діуретики та проносні.

Рекомендації EULAR вказують, що кожен пацієнт із гіперурикемією має отримати рекомендації стосовно модифікації способу життя, котра полягає в зниженні маси тіла, підвищенні фізичної активності, достатньому вживанні рідини, за потреби – у відмові від уживання алкоголю (насамперед пива) та певної їжі (м'ясо, морепродукти). Екзогенними джерелами пуринів також є чай, кава та чорний шоколад. Своєю чергою, розвитку подагри запобігають такі продукти, як гострий перець, імбир, лимон, куркума, крес-салат, вишневий сік, ананаси. Цікаво, що куріння зменшує частоту гострих нападів подагричного артриту. Причиною цього вважається те, що ціаніди сигаретного диму блокують ксантиноксидазу.

Кому слід призначати уратознижувальну терапію? Безперечно, пацієнтам із клінічно вираженою подагрою та сечокам'яною хворобою. Метою лікування в таких хворих є зниження кількості гострих подагричних атак, зменшення розміру тофусів, запобігання розвитку подагричної нефропатії. Крім того, існує велика група хворих на ЦД та МС, у яких задача уратознижувальної терапії полягає не в протидії подагрі, а в стримуванні прогресування ХХН і зниженні кардіоваскулярного ризику. Зниження вмісту СК забезпечує безпосереднє покращення функцій нирок, відновлення ефекту петльових діуретиків, зменшення необхідності в прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ініціація уратознижувальної терапії рекомендується якомога раніше від моменту встановлення діагнозу, особливо в пацієнтів молодого віку (<40 років) або з дуже високим рівнем СК (>480 мкмоль/л) та/або із супутніми захворюваннями (порушення функції нирок, АГ, хронічна серцева недостатність (СН), ІХС).

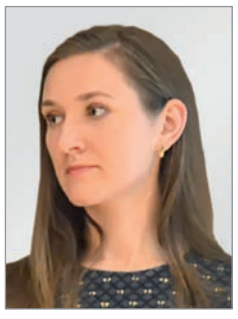
Існує три основні напрями уратознижувальної терапії. Алопуринол і фебуксостат блокують ксантиноксидазу, протидіючи утворенню СК; пеглотиказа сприяє прямій деградації розчинних уратів, а урикозурики (бензбромарон, пробенецид, лезинурад, веринурад) – посиленню виведення солей СК. Концентрація СК, за якої необхідно розпочинати уратознижувальне лікування, є різною залежно від основного захворювання. Як уже було сказано, для ревматологів критичними цифрами є 360 мкмоль/л у жінок і 420 мкмоль/л у чоловіків; для фахівців урологічного профілю – 380 мкмоль/л незалежно від статі. У Японії уратознижувальна терапія передбачена навіть при безсимптомній гіперурикемії на рівні 540 мкмоль/л.

Еволюція протиподагричних препаратів розпочалася з алопуринолу, що застосовується з 1963 р. У 1965 р. було відкрито урикозуричні властивості бензбромарону. Фебуксостат і колхіцин використовують із 2009 р., лезинурад – із 2015 р. Відомо, що уратознижувальну дію чинить низка препаратів (амлодипін, аторвастатин, фенофібрат, лосартан), але це лише додатковий сприятливий вплив, що не забезпечує повномасштабного ефекту.

Фебуксостат являє собою селективний інгібітор ксантиноксидази з подвійним шляхом виведення. Важливо, що препарат не потребує корекції дози в пацієнтів похилого віку та хворих із порушеною функцією нирок. Із 2017 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозволило застосування фебуксостату в пацієнтів із ХХН IV стадії, тобто тих, які готуються до гемодіалізу чи перитонеального діалізу. Застосування незалежно від їди 1 раз на добу забезпечує дуже високу прихильність пацієнтів до лікування. Цей засіб можна застосовувати одночасно з НПЗП, діуретиками, варфарином без корекції дози.

Ціль призначення фебуксостату залежить від того, який лікар його призначає. Для ревматолога основне – це зниження вираженості больового синдрому в майбутньому та зменшення кількості тофусів, для уролога – мінімізація ризику утворення конкрементів, для нефролога – гальмування прогресування ХХН. Але передусім фебуксостат дає можливість знизити ризик серцево-судинних катастроф. На відміну від алопуринолу, фебуксостат ефективний при надвисокому рівні СК. Додатковими перевагами фебуксостату над алопуринолом є кращий профіль безпеки у зв'язку із селективною блокадою ксантиноксидази. Масштабна доказова база препарату чітко підтверджує його ефективність не лише в зниженні СК, а й у покращенні ендотеліальної функції. Вітчизняні та закордонні дослідження продемонстрували, що зниження СК до рівня <360 мкмоль/л за допомогою фебуксостату забезпечує виразний ренопротекторний ефект, який підтверджується зростанням ШКФ і зниженням рівня екскреції альбуміну.

Отже, фебуксостат дає змогу запобігти нападам гострого подагричного артриту, зменшити розмір і кількість тофусів, мінімізувати ризик утворення каменів у нирках, сповільнити прогресування ХХН, знизити ризик виникнення серцево-судинних катастроф. Застосування фебуксостату забезпечує швидке досягнення цільового показника урикемії та подальший жорсткий контроль СК.



Аспірантка відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ) М.Л. Пастернак представила аудиторії клінічний випадок тяжкого пацієнта з тофусною подагрою.

Пацієнт М. 66 років надійшов до відділення СН Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска 20.08.2019 р. зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, ортопное, загальну слабкість, серцебиття. З анамнезу відомо, що пацієнт страждає на фібриляцію передсердь із 1996 р. Істотне погіршення клінічного стану спостерігається з травня 2019 р. Постійно приймав карведилол, фуросемід, торасемід, еплеренон, ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі.

Під час огляду стан пацієнта тяжкий; артеріальний тиск (АТ) – 85/60 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 85-90 уд./хв; тони серця приглушені, аритмічні; при аускультації легень – різко ослаблене дихання справа в нижніх відділах; живіт м'який, неболючий; печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см; набряки нижніх кінцівок до верхньої третини гомілок. У лабораторних аналізах при надходженні зафіксовано низку відхилень, зокрема швидкість осідання еритроцитів – 31 мм/год, гемоглобін – 102 г/л, СК – 536 мкмоль/л. ШКФ за формулою CKD-EPI становила 63 мл/хв. Ехокардіографія виявила мінімальний гідроперикард, значне зниження загальної скоротливості лівого шлуночка (фракція викиду – 26%), дилатацію лівого передсердя та шлуночка, відносну мітральну недостатність і трикуспідальну недостатність II стадії.

Остаточний клінічний діагноз: «Ішемічна хвороба серця, безбольова форма. Міокардитичний кардіосклероз. Постійна форма фібриляції передсердь, тахісистолічний варіант. Оцінка за шкалою CHA_2DS_2VASc – 3 бали, HAS-BLED – 2 бали. Блокада лівої ніжки пучка

Гіса. Шлуночкова екстрасистолія, групова; нестійка шлуночкова тахікардія (за даними холтерівського моніторування електрокардіограми від 21.08.2019 р.). Гостро декомпенсована СН від 20-28.08.2019 р. Гідроперикард. Відносна мітральна недостатність II стадії. Трикуспідальна недостатність II стадії. СН IIБ стадії зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Правобічний гідроторакс». Було призначено таке лікування: фуросемід, еплеренон, карведилол, ривароксабан, аторвастатин, аміодарон, торасемід, фосфокреатинін натрію, левофоксацин, цефтазидим, лакто- та біфідобактерії, адеметіонін.

Після п'яти днів діуретичної терапії стан пацієнта покращився; задишка, набряки та серцебиття зменшилися, проте 25.08.2019 р. у хворого виникли раптовий сильний біль, почервоніння та набряк великого пальця правої стопи. Під час огляду ревматолог виявив тофуси на кистях і стопах, у ділянках ліктьових суглобів і встановив попередній діагноз «Тофусна подагра. Гострий подагричний артрит».

Пацієнт приймав сечогінні препарати впродовж 21 року, на проблемах із суглобами уваги не акцентував, не обстежувався та не лікувався. Після дообстеження було встановлено такий ревматологічний діагноз: «Хронічний подагричний артрит, поліартрит, нападоподібний перебіг (загострення від 25.08.2019 р.), активність II стадії, рентгенологічна стадія III, функціональна недостатність суглоба II стадії. Тофуси в ділянці міжфалангових суглобів кистей і стоп. Мікронефролітіаз».

Відповідно до рекомендацій EULAR (2016), лікування гострого подагричного артриту передбачає застосування колхіцину (навантажувальна доза – 1 мг, через 1 год – ще 0,5 мг); НПЗП (разом з інгібіторами протонної помпи); пероральних глюкокортикоїдів (30-35 мг ГК за преднізолоном) упродовж 3-5 днів; внутрішньосуглобові ГК; блокатори інтерлейкіну-1 (у разі неефективності перелічених вище препаратів або протипоказань до них).

Що стосується уратознижувальної терапії, то препаратом першої лінії є алопуринол, другої – фебуксостат, третьої – урикозуричні засоби, четвертої – комбінації фебуксостату з урикозуриками. При рефрактерній подагрі призначається пеглотиказа.

З огляду на стан серцево-судинної системи пацієнту М. було призначено фебуксостат (початкова доза – 40 мг із поступовим збільшенням до 80 мг під контролем СК). Зважаючи на наявність тофусів, цільовий рівень урикемії становив 300 мкмоль/л.

Доповідач підсумувала: при лікуванні подагри в пацієнтів із СН варто враховувати наявність застійних явищ і ХНН, що обмежує застосування НПЗП та ГК. НПЗП не є препаратами першої лінії для лікування гострого подагричного артриту в пацієнтів із СН. Альтернативою можуть бути внутрішньосуглобові ГК. Для запобігання атакам гострого подагричного артриту слід призначати уратознижувальну терапію в адекватних дозах.

Доцент кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Анна Сергіївна Крилова присвятила свій виступ перспективам застосування колхіцину при хворобах суглобів. Колхіцин є засобом першої лінії для усунення гострого подагричного артриту та профілактики подальших нападів. За хімічною природою колхіцин являє собою алкалоїд, який отримують шляхом багаторазової екстракції з насіння пізньоцвіту. Протизапальний ефект колхіцину зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів та інгібуванням їх міграції. Крім того, колхіцин порушує функції нейтрофілів шляхом пригнічення синтезу супероксидних аніонів. Після однієї дози колхіцину продукція супероксидів залишається пригніченою впродовж доби, тому низькі дози препарату ефективні в терапії подагричного артриту завдяки тривалому інгібуванню продукції супероксидів. Біологічні впливи колхіцину є дозозалежними.

Рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) вказують, що препаратами першої лінії при гострому подагричному артриті є колхіцин, НПЗП та ГК. Вибір препарату ґрунтується на наявності комобідних станів і спільному рішенні пацієнта та лікаря.

За умови гострої подагри колхіцин у низьких дозах (1,2 мг якомога раніше з подальшим застосуванням 0,6 мг через 1 год) є ефективним і добре переноситься. Лікування може тривати 7-10 днів або до повного усунення нападу. Колхіцин у високих дозах не показаний і не має призначатися.

Існують окремі невеликі дослідження застосування колхіцину при бульозному епідермолізі, синдромі Світа, рецидивному афтозному стоматиті, хронічній кропив'янці, актинічному кератозі, онкологічних хворобах.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Віталій Євгенович Кондратюк звернув увагу слухачів на проблему кишкового дисбіозу у хворих на подагру.

Канадське дослідження виявило, що пацієнти з подагрою підлягають госпіталізації вдвічі частіше, ніж хворі на ревматоїдний артрит, і фінансові витрати на лікування перших також є більшими. Основна небезпека подагри – це її ендокринологічні, нефрологічні та кардіоваскулярні несприятливі наслідки. Для запобігання нападам подагри, формуванню тофусів, розвитку уратної артропатії та нефропатії застосовується уратознижувальна терапія, проте в значної кількості пацієнтів повна доза алопуринолу (300 мг/добу) може бути недостатньою для досягнення цільового рівня СК.

Труднощі лікування подагри включають низьку прихильність до терапії, часту наявність коморбідних станів, високий ризик міжлікарських взаємодій зі збільшенням їх токсичності та зростанням урикемії, малі можливості використання генетичного тестування з метою запобігання побічним явищам, недотримання низькопуринової дієти. Крім того, збільшення дози алопуринолу асоціюється зі зростанням кардіоваскулярного ризику. Ще одною проблемою є дисбіоз кишечнику внаслідок як подагри, так і застосування НПЗП, ГК та інгібіторів протонної помпи.

Загалом кількісний та якісний склад мікрофлори людини є маркером її здоров'я й чутливим індикатором гомеостазу. Кожна людина має унікальну мікрофлору, котра залежить від віку, особливостей режиму та характеру харчування, складу сім'ї, кількості та характеру наявних хвороб, особливостей їх лікування, етнічних і регіональних характеристик, уживання алкоголю, куріння, наявності стресів. Кишковий мікробіом розглядають як додатковий орган людини. Цей «орган» має масу 1,5-2,5 кг і містить 10^{14} бактерій у 1 г. Мікробіом включає окремо бактеріом, віром, фагобіом, міком і протозойну складову.

Клінічна маніфестація порушень кишкового мікробіому включає функціональні розлади з боку кишечнику, синдром подразненого кишечнику, часті загострення хронічних хвороб, алергічні захворювання, зростання ризику порушень вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, автоімунні хвороби. Цікаво, що застосування біфідо- та лактобактерій сприяє зниженню запалення й урикемії.

Метою авторського дослідження доповідача було підвищення ефективності лікування первинної подагри шляхом включення до комплексної терапії синбіотика на основі виявлених дисбіотичних порушень із боку товстого кишечнику. Цей синбіотик включав *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* та інулін. На тлі 3-місячної терапії в групі синбіотика рівень СК знизився на 18,7%, а в контрольній групі – на 13,3%. Цільового рівня СК досягли 21% пацієнтів групи контролю та 40% – групи синбіотика. В основній групі було зафіксоване стале зниження концентрації С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів. Пацієнти групи синбіотика також відзначили зменшення частоти диспептичних явищ, абдомінального болю, розладів дефекації (закрепу, проносу), рефлюкс-синдрому.

Отже, хворим на подагру притаманне виражене порушення фекальної мікробіоти, що характеризується поєднанням дефіциту захисної мікрофлори (лакто- та біфідобактерій) і підвищенням рівня облігатних анаеробів, ентеробактерій зі зміненими біологічними властивостями, грампозитивних коків і грибів роду *Candida*. Корекція мікробіоти у хворих на подагру за допомогою синбіотика супроводжується вираженішим уратознижувальним і протизапальним ефектом, а також покращенням якості життя.

Доцент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Наталія Петрівна Козак ознайомила аудиторію з особливостями коморбідного перебігу гіперурикемії та ЦД у рамках МС.

Гіперурикемія є незалежним фактором ризику АГ, у тому числі в пацієнтів без МС, і зростання кардіоваскулярної смертності в 1,77 раза (Feig D.J. et al., 2008; Kleber M.E. et al., 2015). Цей стан активує ендотеліальну дисфункцію та призводить до розвитку й посилення атеросклерозу. Гіперурикемія також є чинником прогресування ХХН і прогностичним маркером її несприятливого перебігу (Kung D.H. et al., 2002; Tsai C.-W. et al., 2018). Навіть безсимптомна гіперурикемія асоціюється з прогресуванням МС і формуванням проатерогенних дисліпідемій (Puig J.G. et al., 2008). Збільшення концентрації СК на 1 мг/дл збільшує ймовірність розвитку ЦД 2 типу на 17% (Kodama S. et al., 2009).

Попередні результати авторського дослідження за участю 158 пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу виявили гіперурикемію в 38,9% учасників із ЦД 1 типу та 65,4% хворих на ЦД 2 типу. Поєднання гіперурикемії та ЦД 1 типу характеризувалося більшою частотою виявлення й тяжчим перебігом АГ, ІХС, СН; частішими епізодами декомпенсації ЦД та його ускладнень (кетоацидотичних і гіпоглемічних станів); погіршенням стану кісткової тканини (розвитком остеопорозу й остеопенії). За умови поєднання гіперурикемії та ЦД 2 типу також частіше виникали кардіоваскулярні захворювання. Підвищення рівня СК при АГ асоціювалося зі збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка та порушенням процесів його релаксації (діастолічна дисфункція). Було виявлено статистично достовірний зв'язок між рівнем СК, окружністю талії, рівнем АТ і концентрацією тригліцеридів у сироватці крові.

Сьогодні лікарі різних спеціальностей зацікавилися такою групою препаратів, як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу. Ці препарати зменшують реабсорбцію глюкози, що пройшла фільтрацію в канальцях нирок, і, відповідно, збільшують її виведення із сечею. Сечогінний ефект цієї групи засобів сприяє зниженню АТ, а збільшення втрат глюкози забезпечує зниження маси тіла. Ще одним сприятливим ефектом гліфлозинів є зниження вмісту СК у сироватці крові.

Автори зробили такі висновки: 1) поєднання гіперурикемії та ЦД обох типів збільшує частоту розвитку та прогресування коморбідних станів кардіологічного й нефрологічного профілю, артропатій, остеопенії та остеопорозу, а також взаємообтяжує перебіг обох захворювань; 2) при лікуванні пацієнтів цієї категорії слід намагатися досягти цільових рівнів глюкози, ліпідів, СК, АТ; 3) за наявності гіперурикемії та ЦД 2 типу доцільно застосовувати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, що дає змогу зменшити використання урикодепресорних препаратів; 4) у пацієнтів із гіперурикемією та ЦД 1 типу доцільно активно проводити діагностику стану кісткової тканини, а за необхідності – його корекцію.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Цереброкардіальні прояви остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта

Науково-практична конференція «Від науки до практики», що відбулася в Дніпрі, мала на меті ознайомити практикуючих лікарів із науковими досягненнями світової медицини. Як і сама сімейна медицина, захід був надзвичайно багатогранним й охопив широкий спектр тем.

До переліку питань, що розглядалися, увійшли стратегія і тактика розвитку первинної ланки медичної допомоги, аналіз основних скринінгових лабораторних тестів, лікування серцево-судинних захворювань, головні аспекти професійних патологічних станів, терапія остеоартрозу, м'язових спазмів, болю в спині, рецидивуючих респіраторних захворювань, закрепів, хвороб печінки тощо. Поряд із традиційними засіданнями програма конференції включала майстер-класи та секцію стендових доповідей.

Президент Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи і захворювань кістково-м'язової системи, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Владислав Володимирович Поворознюк провів майстер-клас, присвячений цереброкардіальним проявам остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта, у ході якого охарактеризував найважливіші передумови та симптоми цих проявів, а також продемонстрував виконання основних фізикальних діагностичних тестів.

– Висока частота розвитку дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта зумовлена його анатомічними особливостями. Тіла шийних хребців відокремлені одне від одного не на всій протяжності. У бічних відділах тіла хребців витягнуті вгору і немов охоплюють тіло хребця, який лежить вище. Витягнуті вгору краї тіл називають гачкоподібними відростками, а їх з'єднання з тілом вищерозташованого хребця – унковертебральними зчленуваннями, або суглобами Люшка. Ще однією важливою особливістю шийних хребців є наявність широкого та вигнутого поперечного відростка, в якому розміщується поперечний отвір. Ці отвори утворюють канал, у якому проходить хребетна артерія.

Церебральні порушення при остеохондрозі шийного відділу хребта розвиваються у зв'язку з особливими умовами формування заднього церебрального судинного басейну (вертебро-базилярного) та прямими іннерваційними зв'язками вегетативних ганглії шиї із церебральними судинами. Описано багато зумовлених остеохондрозом хребта чинників, які спричиняють недостатність кровообігу у вертебро-базилярному басейні. Серед них компресія вертебральної артерії розростаннями країв унковертебрального з'єднання аж до значного її перегину; сублюксація за Ковачем (підвивих переднього кута верхнього суглобового відростка нижче розміщеного хребця, при якому він розташовується спереду від заднього горбика поперечного відростка вище розташованого хребця і перетискає хребтову артерію); подразнення періартеріального вегетативного сплетення (вертебрального нерва) і рефлекторний спазм судин вертебро-базилярної системи; патологічна імпульсація по судинно-рухових вегетативних волокнах з ураженого міжхребцевого диска і рефлекторний спазм судин вертебро-базилярного басейну; подразнення зірчастого ганглія, з якого бере початок вертебральний нерв; атеросклеротичні зміни хребтових артерій, що порушують їхню еластичність і призводять до патологічної звивистості та перегинів в екстракраніальному відділі.

В окрему нозологію відведено задній шийний симпатичний синдром (шийна мігрень, синдром Барре), клінічна картина якого складається з таких ознак, як головний біль, вушні й очні симптоми, глоткові та гортанні симптоми, гіпоталамічні порушення. Головні болі в цьому випадку мають судинний пульсуючий характер, часто за типом гемікранії, є нападоподібними, локалізуються в шиї або потилиці, іррадіюють в скроневу, завушну, тім'яну та фронтоорбітальну ділянки. Болі локалізуються в шкірі поверхні голови лише у 22% хворих, натомість у більшості до патологічного процесу залучені судини оболонок мозку та церебральних структур. За перебігом больові прояви зазвичай є пароксизмальними, однак іноді пароксизми виникають на тлі постійного болю.

Вушними симптомами є відчуття тиску та болю в зовнішньому слуховому проході, шум і дзвін у вухах, зниження слуху. В основі цих скарг лежать вегетативно-судинні розлади в завитку та лабіринті. Дуже часто в патологічний процес залучаються судини вестибулярного аналізатора; в цих випадках у пацієнтів виникають системні запаморочення з похитуванням при ходьбі, відчуттям провалювання, нудотою, блюванням.

Очні симптоми зазвичай поєднуються з болями в очниці, що підсилюються при поворотах ока. Ці симптоми включають погіршення гостроти зору, появу туману, мушок або райдужних кіл перед очима. У тяжчих випадках розвиваються так звана цервікальна глаукома, зміни на очному дні, нейродистрофічний кератит.

У глотці іноді виникають парестезії у вигляді поколювання, печіння або відчуття стороннього тіла, яке спонукає до відкашлювання. На висоті пароксизму голос може ставати хрипким або ж виникає афонія. У деяких хворих мігренозний пароксизм переростає в гіпоталамічний, частіше з перебігом за симпатоадреналовим типом: із серцебиттям, ознобом і тремтінням у всьому тілі, підвищенням артеріального тиску, порушенням діурезу, фобіями.

Значна частина пацієнтів з остеохондрозом шийного відділу хребта страждають на синкопальний вертебральний синдром Унтерхаршейдта та дроп-синдром. У такому випадку напади без втрати свідомості тривають кілька хвилин, із втратою свідомості – дещо довше. Повернення свідомості відбувається швидше при перебуванні пацієнта в горизонтальному положенні. Після нападу, крім різкої слабкості в нижніх кінцівках і загальної слабкості, спостерігаються сильні головні болі, шум у вухах, фотопсії, виражена вегетативна лабільність. У деяких випадках протягом 1-2 діб після синкопального стану відзначаються гіперсомнія, безтямна мова.

Що стосується болю в ділянці серця, зумовленого хворобами хребта, для опису цього стану використовується низка термінів, як-от «цервікальна стенокардія», «псевдостенокардія», «вертеброкардіальний синдром», «спондилокардіальний синдром», з-поміж яких загальноприйнятою є дефініція «вертеброгенна кардіалгія». Загалом біль у серці може бути наслідком не лише безпосередньо кардіоваскулярних патологічних станів (аневризма аорти, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардит), а й некоронарогенних хвороб, зокрема остеохондрозу шийного та грудного відділів хребта; захворювань периферичної нервової системи (шийно-плечові радикуліти різної природи, симпаталгії, міжреберні невралгії, подразнення нервових сплетінь і стовбурів зони С5-Д6); тривожних розладів; патології ребер і хрящів (травми, запалення, синдром Тітце); синдрому передньої грудної стінки; інфекційних процесів (оперізувальний лишай, епідемічна міалгія); хвороб шлунково-кишкового тракту (езофагоспазм, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, хвороби жовчного міхура), легень і плеври (інфаркт легень, пневмоторакс, плеврит, пневмонія), середостіння (медіастиніт). Кардіалгії також супроводжують клімакс у жінок і віковий гіпогонадизм у чоловіків. Враховуючи демографічні прогнози, що вказують на старіння популяції, поширеність вертеброгенних кардіалгій й надалі зростатиме.

Для оцінки функціонального стану шийного відділу хребта застосовуються визначення його біомеханіки, тест Спурлінга-Сковілля, тест дистракції шийного відділу хребта, тест компресії міжхребцевих отворів, компресійний тест Джексона, згинальний і розгинальний компресійний тести, проба Адсона, тест Райта, проба Бертші-Рооше тощо.

Основними характеристиками вертеброгенних кардіалгій є зв'язок болю з певними позами та рухами (відведення руки, заведення її за спину, піднімання вище горизонтального рівня, нахили та повороти голови тощо); виникнення болю при натисканні на голову під час нахилу злегка вперед і в бік ураження (симптом Спурлінга-Сковілля); асоціація кардіалгій із загостренням неврологічних проявів остеохондрозу; зникнення болів у серці після лікування остеохондрозу.

На бічних спондилограмах пацієнтів із вертеброгенними кардіалгіями визначаються такі структурно-функціональні зміни, як зниження висоти міжхребцевих дисків у задній ділянці хребетних сегментів С4-С6 та в передній ділянці сегментів Д2-Д4; нестабільність на рівні сегментів С3-С5, наявність кісткових розростань по задньому краю та локальний кіфоз на рівні С5-С6 (у молодому та середньому віці); аналогічні зміни на рівні С4-С6, Д2-Д7 (у літньому та старечому віці). Хворим із симптомами, схожими на ознаки ішемічної хвороби серця, притаманне зниження висоти міжхребцевих дисків на рівні сегментів С6-С7, часто з крайовими кістковими розростаннями тіл хребців.

Основою лікування остеохондрозу й остеоартрозу є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Масштабний метааналіз B.R. da Costa і співавт. (2016) виявив, що найефективнішим НПЗП стосовно зниження болю та покращення функцій опорно-рухового апарату наразі є диклофенак (Диклоберл, компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) в дозі 150 мг/добу. Доказів сприятливого впливу парацетамолу отримано не було.

Слід зауважити, що за умов блокади циклооксигенази (ЦОГ) має місце так званий ефект субстратної активації, тобто посилюється метаболізм арахідонової кислоти незаблокованим ліпооксигеназним шляхом. Тому оптимальний НПЗП має блокувати не лише ЦОГ, а й 5-ліпооксигеназу (ЛОГ), оскільки утворені під її впливом лейкотрієни С4, D4 та Е4 сприяють компенсаторному підсиленню запалення, а також провокують низку побічних ефектів (виразки шлунково-кишкового тракту, бронхоспазм, алергійні явища) (Charlier C., Michaux C., 2003). Препаратами, що забезпечують таке подвійне інгібування, є диклофенак (Диклоберл, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) та німесулід (Німесил, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Важливо також, що німесулід на 92% блокує колагеназу, протидіючи пошкодженню суглобового хряща. Натомість для індометацину та парацетамолу цей ефект виражений незначно (Barracchini A. et al., 1998).

Німесулід активно застосовується в 50 країнах світу та 10 країнах Євросоюзу. Відповідно до даних Європейського агентства з лікарських засобів, німесулід належить до 5 найбільш гепатобезпечних НПЗП. До числа лідерів у цьому аспекті разом із німесулідом входять також диклофенак і целекоксиб. Важливо, що застосування німесуліду супроводжується низьким ризиком шлунково-кишкових кровотеч (1,5%). Для порівняння: аналогічний ризик для мелоксикаму втричі вищий (4,5%), а для кеторолаку – більший майже в 15 разів (21,8%). Диклофенак також характеризується відносно невеликою імовірністю гастроінтестинальних кровотеч (3,2%).

Таким чином, лікування вертеброгенних кардіалгій та інших цереброкардіальних проявів остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта передбачає передусім терапію основного захворювання. Основою лікувальної тактики в разі хвороб опорно-рухового апарату є застосування НПЗП. Оскільки найважливішими вимогами до НПЗП є висока протизапальна та знеболювальна ефективність, подвійна блокада ЦОГ-2 та 5-ЛОГ і висока безпека для печінки та шлунково-кишкового тракту, оптимальними препаратами цього класу є німесулід (Німесил, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) та диклофенак (Диклоберл, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Ці лікарські засоби ефективно блокують всі шляхи запалення, болю й алергії, усуваючи клінічні прояви остеохондрозу.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

«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

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) 521-86-93**

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

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 06.12.2019.
Замовлення № 579733. 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).

Лауреати Нобелівської премії з медицини та фізіології – 2019

Цього року Нобелівську премію з медицини та фізіології було присуджено групі науковців за відкриття того, як живі клітини реагують на присутність кисню й адаптуються до його рівня. Це допоможе розробити нові способи боротьби з раком та іншими захворюваннями. Нагороду отримають американські вчені – 61-річний Вільям Келін-молодший і 63-річний Грег Семенза, а також їхній британський колега – 65-річний Пітер Реткліфф. Вільям Келін є професором Гарвардської медичної школи, сер Пітер Реткліфф – Оксфордського університету, а Грег Семенза – Університету Джонса Хопкінса.

Історії успіху

«Ця нагорода – трьом ученим, які винайшли молекулярний регулятор, що визначає, як наші клітини адаптуються, коли рівень кисню знижується», – сказав професор Рандал Джонсон, член Нобелівської асамблеї.

Як зазначають у комітеті, про фундаментальне значення кисню знали давно, але, як клітини адаптуються до змін його рівня, залишалося невідомим. І цьогоріч нарешті було пролито світло на це питання, адже робота розкриває молекулярні механізми, що лежать в основі того, як клітини адаптуються до змін у постачанні кисню. На думку шведських експертів, відкриття лауреатів допомагає зрозуміти процеси, які відбуваються при фізичному навантаженні, а також при недокрів'ї та інсульті, коли клітини відчувають нестачу кисню.

Вільям Келін,
американський учений-медик, онколог.
Професор
Dana-Farber Cancer Institute

Вільям Келін-молодший народився 1957 року в Нью-Йорку (США) в родині податкового адвоката. Отримав ступінь бакалавра з математики та хімії в Університеті Дьюка. У 1982 році став доктором медицини. Потім пройшов терапевтичну підготовку в госпіталі Університету Джона Хопкінса, а також стажування в Інституті раку «Дана-Фарбер», де Келін заснував власну лабораторію (1992) з досліджування спадкових форм раку. Із 1998 року є дослідником Медичного інституту Говарда Хьюза. У 2002 році став професором Гарвардської медичної школи.

Із 2008 року – заступник директора з фундаментальних наук в онкологічному центрі «Дана-Фарбер». Його роботи зосереджені на розумінні ролі мутацій у генах-супресорах пухлин у розвитку раку. Основна його робота присвячена ретинобластомі, генам-супресорам пухлини фон Гіппеля-Ліндау (VHL).

Келін був удостоєний престижної нагороди разом із британцем Пітером Реткліффом і американцем Грегом Семензою за відкриття механізму чутливості клітин до кисню та їх адаптації до його нестачі. При цьому зазначив, що в дослідженнях важливу роль відіграє випадок, а результати бувають несподіваними. «Я біолог, який вивчає рак, і лікар, проте перший метод лікування, що запропонувала моя лабораторія, був від анемії. Я завжди стверджую, що в науці буває саме так», – підкреслив учений. Він не виключає, що велике відкриття щодо раку може стати результатом наукових пошуків у суміжній сфері.

«Коли я був молодий, улюбленим дозвіллям мого батька було рибальство. Один із секретів полягає в тому, щоб знати, де риба, а в цьому велику роль відіграють гіпотези, – вважає Келін. – Думаю, одна річ, щодо якої я мав рацію, стало розуміння того, що хвороба Гіппеля-Ліндау є хорошим місцем для лову».

Як пояснили представники Гарвардського університету, дослідження Келіна спочатку стосувалися зазначеної хвороби.

Грег Семенза,
американський учений-медик, педіатр, генетик, першовідкривач білка HIF1A.
Професор Університету Джонса Хопкінса

Грег Семенза народився 1956 року в Нью-Йорку. Захоплення наукою з'явилося в хлопчика завдяки шкільному вчителю біології, а народження у друга його сім'ї дитини із синдромом Дауна підштовхнуло до вивчення педіатричної генетики. У 1978 році він успішно закінчив Гарвардський університет.

У 1984 році Семенза отримав ступінь доктора медицини й доктора філософії в Пенсильванському університеті. Потім займався педіатрією і, зокрема, пройшов інтернатуру в медичному центрі Університету Дьюка. Із 1986 року був постдоком із медичної генетики в Університеті Дж. Хопкінса, а з 1990-го – перебуває в його штаті.

Грег Семенза обіймає низку професорських посад у школі медицини Університету Дж. Хопкінса. Він є директором-засновником програми із судинної біології Інституту клітинної інженерії цього ж університету, членом Інституту медичної генетики та Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, а також афілійований в Інституті нанобіотехнологій.

Пітер Реткліфф,
британський учений-медик, молекулярний біолог.
Директор
Target Discovery Institute

Пітер Реткліфф народився 1954 року в м. Моркам (Велика Британія). Навчався медицині в коледжі Гонвілл-енд-Кіз, де отримав ступінь бакалавра медицини (1978). Пройшов клінічну підготовку в найстарішій лікарні Лондона – госпіталі Святого Варфоломія. У 1987 році здобув ступінь доктора медицини в Кембриджському університеті.

Реткліфф працював у London postgraduate hospitals. Пізніше навчався нефрології в Оксфорді, а згодом – молекулярної біології. В Оксфорді заснував (1990) лабораторію біології гіпоксії, яку очолював понад двадцять років. У 1996 році отримав звання професора.

Із 2003 по 2016 рік Пітер Реткліфф був професором Оксфордського університету. Потім обійняв посаду директора Target Discovery Institute Оксфордського університету і там же став членом Інституту Людвига з дослідження раку. Також був призначений директором із клінічних досліджень Інституту Френсіса Крика.

Хід досліджень

Усім тваринам необхідний кисень, щоб на клітинному рівні перетворювати їжу на корисну енергію. Життєва важливість кисню була зрозумілою сторіччями, проте, як саме клітини пристосовуються до зміни його рівня, довго залишалося невідомим. Нинішні нобелівські лауреати відкрили, яким чином клітини можуть відчувати кисень й адаптуватися до зміни його доступності. Учені визначили молекулярні механізми, що регулюють активність генів у відповідь на коливання концентрації кисню. Їхні дослідження розкрили секрети одного з найважливіших адаптаційних життєвих процесів. Вони заклали основу для нашого розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний метаболізм та фізіологічні функції.

Так, ключовою фізіологічною відповіддю на брак кисню є підвищення рівня гормона еритропоетину, що призводить до підвищеного вироблення червоних кров'яних тілець, які переносять кисень (еритропоез). Про важливість гормонального контролю еритропоезу було відомо ще на початку XX сторіччя, але довгий час залишалося незрозумілим, як саме цей процес контролювався киснем.

Педіатр і генетик, професор Університету Джона Хопкінса Грег Семенза вивчав відповідальний за вироблення еритропоетину ген (EPO-ген) і те, як саме цей процес регулюється зміною рівня кисню. Використовуючи генетично модифікованих мишей, він виявив особливі сегменти ДНК, розташовані поруч з EPO-геном, які відповідають за реакцію організму на гіпоксію. Британський колега Семензи, сер Пітер Реткліфф, професор Оксфорду, також вивчав кисневозалежну регуляцію EPO-гена. Обидві їхні дослідницькі групи встановили, що механізм сприйняття кисню присутній практично в усіх тканинах, а не лише в клітинах нирок, де зазвичай безпосередньо виробляється еритропоетин. Це були важливі відкриття, які показують, що механізм був повсюдним і функціональним у багатьох різних типів клітин.

Семенза пішов далі – він хотів встановити клітинні компоненти, які беруть участь у цій відповіді. У культивованих клітинах печінки дослідник виявив білковий комплекс, який зв'язується з ідентифікованим сегментом ДНК кисневозалежним чином. Він назвав цей комплекс фактором, індукованим гіпоксією (HIF). У даному випадку під фактором розуміються особливі види білків, які контролюють перенесення генетичної інформації, а конкретно – фактори, робота яких безпосередньо залежить від рівня кисню. Розпочалася інтенсивна робота з виділення комплексу HIF, і 1995 року Семенза зміг опублікувати деякі свої ключові результати, наприклад щодо виявлення генів, що кодують HIF. Як виявилося, HIF складається з двох різних ДНК-зв'язуючих білків, так званих факторів транскрипції, які отримали назви HIF-1α і ARNT. Тепер дослідники могли розв'язувати головоломку, яка б дала їм змогу зрозуміти, які додаткові компоненти залучені до процесу і як працює весь механізм.

Механізм, за допомогою якого клітини реагують на концентрацію кисню, відіграє певну роль у розвитку різних захворювань людини. Наприклад, пацієнти з нирковою недостатністю страждають від анемії, оскільки нирки не справляються з виробництвом еритропоетину. А багато пухлин, навпаки, виробляють надмірну кількість білків, пов'язаних із гіпоксією, а не стимулюють ріст судин. Детальне розуміння сигнального каскаду, який лежить в основі цих процесів, може допомогти в розробці лікарських засобів для посилення або пригнічення відповіді на гіпоксію в клітинах.

Як відбувається робота факторів, індукованих гіпоксією? Якщо рівень кисню високий, у клітинах міститься дуже невелика кількість HIF-1α. Проте якщо він низький – вміст HIF-1α починає підвищуватися так, що він може зв'язуватися і таким чином регулювати EPO-ген, а також інші гени з HIF-зв'язуючими сегментами ДНК. Дослідницькі групи показали, що HIF-1α, який зазвичай розпадається швидко, в умовах гіпоксії захищений від розпаду. За нормального рівня кисню білковий комплекс (протеасома) руйнує HIF-1α. За нормальних умов до білка HIF-1α приєднується маленький пептид убіквітин, а він, своєю чергою, слугує мішенню для протеасоми, яка доводить процес розпаду до кінця. Однак, як саме убіквітин приєднується до HIF-1α залежно від рівня кисню, залишалося для дослідників загадкою, яку вкрай важливо було розгадати.

Відповідь прийшла звідки й не чекали. У той самий час, коли Семенза і Реткліфф вивчали регуляцію ЕРО-гена, онколог Вільям Келін-молодший досліджував спадковий синдром – хворобу Гіппеля-Ліндау (VHL-хвороба). Цей синдром значно підвищує ризик деяких видів раку в сім'ях зі спадковими мутаціями VHL-гена. Келін встановив, що VHL-ген кодує білок, який запобігає виникненню раку. Учений також довів, що ракові клітини, які позбавлені функціонального VHL-гена, демонструють аномально високий рівень генів, регульованих гіпоксією. Утім, коли VHL-ген знову вводився в ракові клітини, цей рівень відновлювався до нормального. Це було важливою зачіпкою, яка показала, що VHL якимось чином бере участь у контролі реакції клітини на гіпоксію. Додаткові відомості принесли кілька дослідницьких груп, які виявили, що VHL є частиною того самого означеного комплексу, який маркує білки убіквітином. Іншими словами, «вказує» протеасомі, що саме їй необхідно зруйнувати. Реткліфф із колегами згодом дійшов важливого висновку: продемонстрував, що VHL може фізично взаємодіяти з HIF-1α та є необхідним для руйнування цього фактора за нормальних рівнів кисню. Це остаточно довело зв'язок VHL із HIF-1α (рис.).

У подальших дослідженнях учених було виявлено, що функція активації гена HIF-1α регулюється кисневозалежним гідроксилюванням. Отже, нобелівські лауреати з'ясували механізм визначення рівня кисню і показали, як він працює. Завдяки їхнім новаторським дослідженням ми знаємо набагато більше про те, як зміна рівня кисню регулює фундаментальні фізіологічні процеси в організмі. Чутливість до кисню дає клітинам можливість адаптувати свій метаболізм і до зниження його рівня. Це відбувається постійно, наприклад у м'язах під час інтенсивних тренувань. Інші приклади адаптивних процесів, контрольованих чутливістю до кисню, включають утворення нових кровоносних судин і вироблення еритроцитів. Наша імунна система й чимало інших фізіологічних функцій також налаштовуються за допомогою механізмів чутливості до рівня кисню. Він, як виявилося, серйозно впливає і на внутрішньоутробний період – з його допомогою контролюється нормальне формування кровоносних судин плода і розвиток плаценти.

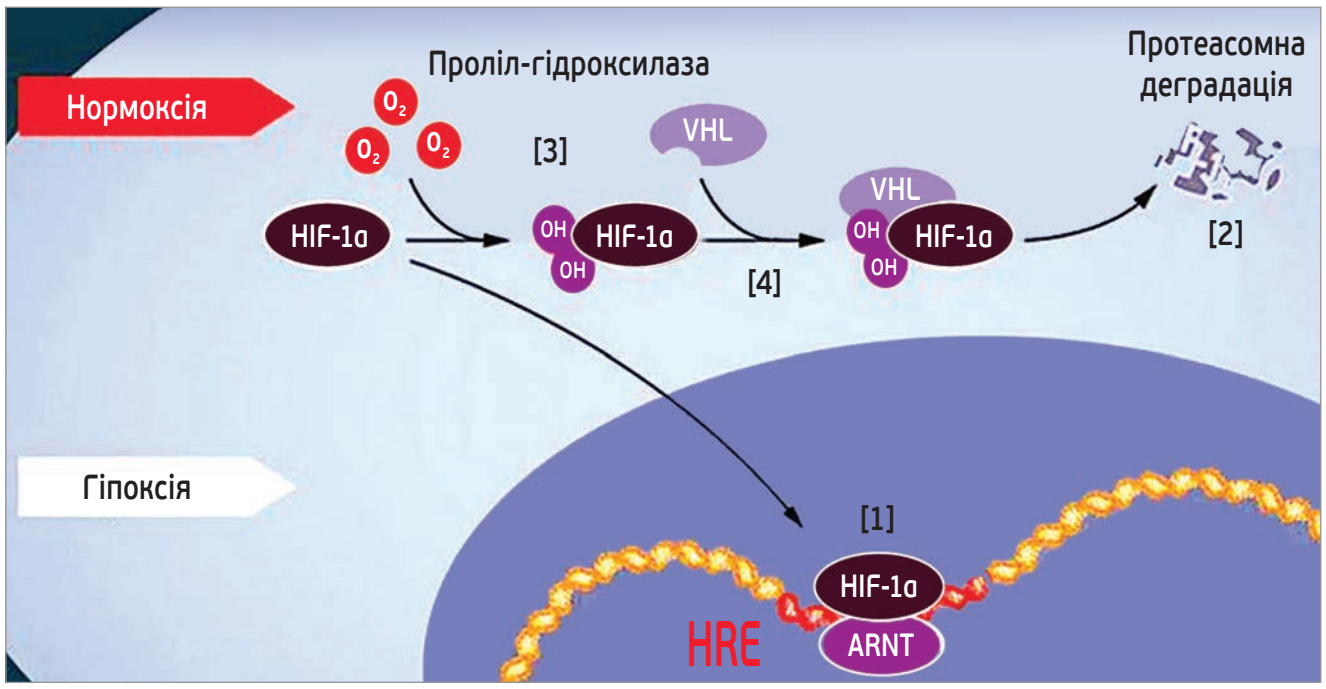


Рис. Схема взаємодії VHL із HIF-1α

Примітка: HRE – елемент відповіді на гіпоксію.

Ключ до регулювання клітинних процесів

Чутливість до рівня кисню є ключовим фактором безлічі захворювань. Так, пацієнти з хронічною нирковою недостатністю часто страждають на тяжку анемію через зниження вироблення еритропоетину. Цей гормон, як зазначено вище, виділяється клітинами нирок і необхідний для контролю утворення червоних кров'яних тілець – еритроцитів. Крім того, механізми, регульовані за допомогою кисню, відіграють важливу роль у розвитку ракових пухлин. Саме ці механізми дають злоякісним утворенням вирощувати необхідні їм кровоносні судини й змінювати метаболізм для значного розмноження ракових клітин. Отже, роботи нобелівських лауреатів 2019 розкрили секрет одного з найважливіших адаптаційних життєвих процесів. Дослідники заклали основу для нашого розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний метаболізм і фізіологічні функції. Їхні відкриття також проклали шлях до багатообіцяючих нових стратегій боротьби з анемією, раком і багатьма іншими захворюваннями.

Фармацевтичні компанії, спираючись на ці дані, спрямовуватимуть свої зусилля на виготовлення ліків, здатних впливати на різні хворобливі стани шляхом активації або блокування механізмів чутливості до кисню.

Минулого року Нобелівську премію з фізіології та медицини отримали вчені-імунологи Джеймс Еллісон (США) і Тасуку Хондзьо (Японія) за відкриття терапії раку шляхом активації імунної відповіді.

За матеріалами https://uk.wikipedia.org wiki
https://ruspekh.ru people item uilyamkelin-william-bill-george-kaelin-jr
https://bykvu.com
https://www.interfax.ru world

Підготувала ***Олександра Завидович***

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Дискуссионные вопросы диагностики, применения антибиотиков и лекарственных средств растительного происхождения при острых риносинуситах у взрослых

И.Г. Березняков

Риносинусит – это воспаление околоносовых пазух и полости носа, сопровождающееся симптомами [1]. Данный термин предпочтительнее, нежели «синусит», поскольку последний почти всегда сопровождается воспалением прилегающей слизистой оболочки носа [2-4].

При неосложненном риносинусите отсутствует клинически явное распространение воспаления за пределы околоносовых пазух и полости носа (например, неврологические, офтальмологические симптомы или признаки вовлечения мягких тканей). Если больной в течение года переносит ≥4 задокументированных эпизодов риносинусита длительностью не менее 7 дней каждый, а в промежутках между ними симптомы заболевания отсутствуют, имеет место рецидивирующий острый риносинусит (ОРС) [8].

Этиология

Подавляющее большинство случаев ОРС – вирусной этиологии. Только 0,5-2,0% эпизодов вирусного ОРС у взрослых осложняются присоединением бактериальной инфекции [9]. Среди бактериальных возбудителей чаще всего встречаются *S. pneumoniae* (20-43% случаев), *H. influenzae* (22-35%) и *M. catarrhalis* (2-10%, чаще у детей) [1, 5, 10]. Примерно у 10% пациентов удается выделить *S. aureus*, однако его роль в возникновении острого бактериального риносинусита (ОБРС) убедительно не доказана. Выделение стафилококков или других бактерий при посеве мазков из полости носа или носоглотки не позволяет ни судить об этиологии ОРС, ни отличить вирусный синусит от бактериального, поскольку плохо коррелирует с результатами культурального исследования аспирата из околоносовых пазух [11]. В свою очередь, пункция верхнечелюстных (гайморовых) пазух в амбулаторной практике используется крайне редко из-за трудоемкости, болезненности для пациентов, да и отсутствия, как правило, клинической необходимости. Поэтому антибиотики – при наличии показаний – назначаются в подавляющем большинстве случаев эмпирически.

Диагностика ОРС

В Европе и Украине принято следующее клиническое определение ОРС:

♦ воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся ≥2 симптомами, одним из которых должна быть заложенность/закупорка/отек носа или выделения из носа (переднее или заднее назальное стекание):

• ± боль или давление в области лица;

• ± ослабление или утрата обоняния

и/или

♦ эндоскопические признаки:

• назальных полипов и/или

• слизисто-гнойного отделяемого, главным образом из среднего носового хода, и/или

• отека/закупорки слизью, главным образом из среднего носового хода

и/или

♦ изменения на КТ:

• изменения слизистой оболочки в остиомеатальном комплексе и/или синусах [3, 4].

Такое определение уравнивает значимость клинических признаков (жалоб и симптомов заболевания) и результатов инструментальных исследований (эндоскопии и КТ). Далеко не все профессиональные сообщества врачей придерживаются подобного подхода.

Американские академия и колледж аллергии, астмы и иммунологии опираются прежде всего на клинические признаки. Согласно их рекомендациям, ОРС диагностируется при наличии некоторых или всех из нижеперечисленных признаков, если они сохраняются менее 12 нед:

♦ персистирующая инфекция верхних дыхательных путей;

♦ гнойная ринорея;

♦ постназальный дренаж;

♦ аносмия (утрата обоняния);

♦ отек носа;

♦ боль в области лица;

♦ головная боль;

♦ лихорадка;

♦ кашель [12].

В свою очередь, эксперты Американской академии отоларингологии / Фонда хирургии головы и шеи (AAO/HNS) предлагают диагностировать ОРС при наличии гнойного отделяемого из носа (переднее/заднее стекание либо и то и другое) в сочетании с заложенностью носа или болью / давлением / ощущением тяжести в области лица либо обоими этими симптомами [1].

Среди отдельных жалоб и объективных признаков в наибольшей степени в пользу ОРС свидетельствуют обнаружение врачом гнойного секрета в среднем носовом ходе пациента, гнусавый голос, жалобы больного на зубную боль и выявление гнойного секрета на задней стенке глотки или заднего стекания. Напротив, отсутствие предшествующей инфекции дыхательных путей и отсутствие любых выделений из носа в наибольшей мере способствуют исключению диагноза ОРС. Клиническое суждение врача о наличии или отсутствии у больного ОРС обладает наибольшей диагностической разграничительной точностью [13].

Бактериальные риносинуситы

ОБРС следует клинически различать с вирусным ОРС. Согласно действующим европейским рекомендациям, диагноз ОБРС устанавливают при наличии не менее 3 из 5 нижеследующих признаков:

• бесцветные выделения из носа (с преобладанием с одной стороны) и гнойное содержимое в полости носа;

• выраженная локальная боль (с преобладанием с одной стороны);

• лихорадка (температура тела >38 °С);

• повышение скорости оседания эритроцитов / концентрации С-реактивного белка;

• «вторая волна» заболевания (то есть ухудшение после начальной нетяжелой фазы болезни) [4].

Эти критерии перечислены и в действующем в Украине протоколе по оказанию помощи больным ОРС [3], причем первый из них сформулирован несколько иначе: «выделения из носа (с преобладанием с одной стороны) [опущено слово «бесцветные»] и одновременное наличие слизистого или гнойного содержимого в полости носа (при риноскопии) [подчеркивается значимость инструментального исследования и обнаружения неважно какого содержимого]».

Согласно рекомендациям AAO/HNS, ОБРС диагностируется, когда жалобы или симптомы ОРС (гнойное отделяемое из носа, сопровождающееся заложенностью носа, лицевой болью / ощущением тяжести либо обоими признаками) не улучшаются на протяжении не менее 10 дней после появления признаков поражения верхних дыхательных путей или вновь ухудшаются в течение 10 дней после первоначального улучшения («вторая волна заболевания»). В отличие от прежней версии этих рекомендаций, для лучшего разграничения бактериального и вирусного ОРС подчеркивается не столько персистирование симптомов заболевания на протяжении 10 дней, сколько отсутствие улучшения [1]. Предложения экспертов AAO/HNS не нашли отражения в отечественном протоколе по оказанию помощи больным синуситом, однако упомянуты, наряду с европейскими, в документе, на основании которого готовился протокол [8].

В соответствии с действующим в Украине протоколом оказания помощи больным ОРС, степень тяжести заболевания определяется врачом. Критерии тяжелого течения риносинусита четко не прописаны, хотя отмечается, что лихорадка >38 °С и гнойные выделения из носа более 3 дней подряд относятся к тяжелым симптомам. Если пациент не соглашается с оценкой степени тяжести какого-либо симптома или общего состояния, сделанной врачом, то она проводится самим пациентом – с использованием визуальной аналоговой шкалы либо произвольно [3]. Использование визуальной аналоговой шкалы или субъективная оценка пациентом как отдельных симптомов («отсутствует», «легкий», «умеренный», «тяжелый»), так и всей их совокупности рекомендуются и в Европе [4].

Синуситы и антибиотики

Учитывая невысокую пользу от лечения антибиотиками, повышенный риск возникновения нежелательных явлений и антибиотикорезистентности, крайнюю редкость осложнений ОРС, авторы Кокрановского обзора не нашли места для использования антибиотиков при лечении взрослых больных с неосложненным ОРС. Не говоря о детях, данный вывод не распространяется на потенциально более уязвимые категории больных, такие как взрослые с иммунодефицитами или тяжелым синуситом (например, с очень высокой температурой тела, длительно сохраняющимися симптомами, признаками сепсиса) и пациенты, направленные к оториноларингологам из-за возникновения (или опасений возникновения) осложнений.

Выводы авторов Кокрановского обзора не совпадают с результатами других метаанализов [15, 16]. Иначе в рутинной клинической практике поступают и врачи. Так, синусит является пятой по значимости причиной назначения антибиотиков врачами первичного звена [17]. Хотя в подавляющем большинстве случаев риносинусит – заболевание вирусной этиологии, вполне вероятно, что в определенных клинических ситуациях антибактериальная терапия оправдана. В каких же именно?

Когда и кому назначать антибиотики?

Несмотря на определенные разногласия в оценках специалистов, антибиотики назначают больным с клиническим диагнозом неосложненного ОБРС при:

• исходно тяжелом течении заболевания (клиническое суждение лечащего врача);

• «второй волне» болезни (ухудшении состояния после первоначального улучшения);

• отсутствии улучшения спустя 7-10 дней симптоматического лечения без антибиотиков.

По-видимому, нет необходимости выжидать 10 дней, прежде чем назначать антибиотики. Авторы Кокрановского обзора не нашли доказательств того, что у больных с симптомами синусита длительностью ≥7 дней до обращения за медицинской помощью вероятность бактериальной этиологии заболевания выше [14]. В согласованном европейском документе рекомендуется назначать антибиотики пациентам с ОРС в случаях, когда длительность симптоматики превышает 10 дней [4]. Авторы недавнего метаанализа планировали оценить эффективность антибактериальной терапии как раз у данной категории пациентов, но не нашли ни одного оригинального исследования, в котором критерием включения была бы длительность симптоматики ≥10 дней. В результате они использовали иной критерий – длительность симптоматики ≥7 дней [16]. Поэтому представляется разумным ограничить период «отсутствия улучшения во время симптоматического лечения без антибиотиков» 7 днями.

Какие антибиотики назначать и как долго?

Антибиотики должны быть активными в отношении вероятных возбудителей ОБРС, а уровень резистентности к ним – невысоким. Для лечения инфекций, вызванных преимущественно пневмококками и гемофильными палочками, обычно используются препараты 4 классов: β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды, респираторные фторхинолоны и тетрациклины, из которых последние (почти исключительно доксициклин) применяются в последние десятилетия редко, а данные о чувствительности к ним указанных возбудителей в Украине скудные (94% у пневмококков 10 лет назад [18]).

Надежные данные об антибиотикочувствительности пневмококков в Украине доступны за последние 10 лет, гемофильных палочек – за 3 года. В 2010 г. зарегистрирована 100% чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину и левофлоксацину, чувствительность к макролидам (кларитромицину и азитромицину) составляла 94-96% [18]. В настоящее время сохраняется очень высокая чувствительность пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину – 100%), цефтриаксону (98% согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI)

и 90% согласно критериям тестирования антибиотикочувствительности Европейского Союза – EUCAST), амоксициллину и амоксициллину/клавуланату (97% по критериям CLSI; рис. 1, 2) [19].

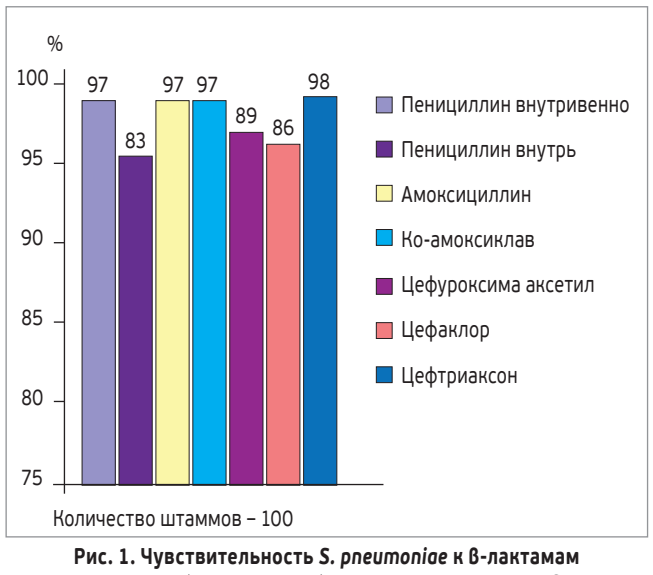


Рис. 1. Чувствительность *S. pneumoniae* к β-лактамам в Украине (2014-2016 гг.) согласно критериям CLSI

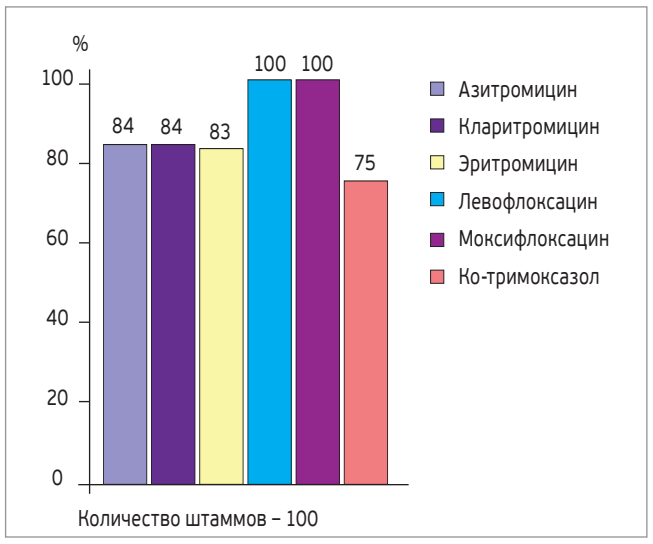


Рис. 2. Чувствительность *S. pneumoniae* к не-β-лактамным антибиотикам в Украине (2014-2016 гг.) согласно критериям CLSI и EUCAST

А вот ситуация с макролидами последовательно ухудшалась. Чувствительность к ним *S. pneumoniae* снизилась до 88% в 2016 г. [20] и 84% – в 2018 г. [19]. Если такая тенденция сохранится и в будущем, эмпирическое использование макролидов для лечения пневмококковых инфекций станет невозможным из-за существенного риска клинических неудач (замедленного выздоровления, осложненного течения болезней, даже гибели пациентов).

Что касается гемофильных палочек, то сохраняется 100% чувствительность к цефтриаксону и респираторным фторхинолонам (по критериям CLSI и EUCAST), очень высокая – к амоксициллину/клавуланату (100% – по критериям CLSI; 95,8% – по критериям EUCAST) (рис. 3). Чувствительность *H. influenzae* к ампициллину снизилась незначительно – с 94 до 91,7% (по критериям CLSI), причем 7,3% резистентности обусловлены выработкой бактериями β-лактамаз, еще 1% – другими механизмами резистентности [19, 20]. Наиболее противоречивы данные о чувствительности гемофильных палочек к макролидам. Согласно американским критериям, чувствительность к азитромицину остается очень высокой (97,9%), хотя и не 100%, как было 2 года назад [19, 20]. Однако в соответствии с европейскими критериями она составляет ничтожные 2,1% [19]. Дело в том, что европейские микробиологи рассматривают *H. influenzae* как бактерии, обладающие природной резистентностью к макролидам. Нет оснований упрекать американских или европейских микробиологов в непрофессионализме, но все же хотелось бы, чтобы они пришли к единому мнению, поскольку их данные непосредственно влияют на принятие клинических решений об использовании тех или иных антибиотиков для лечения больных.

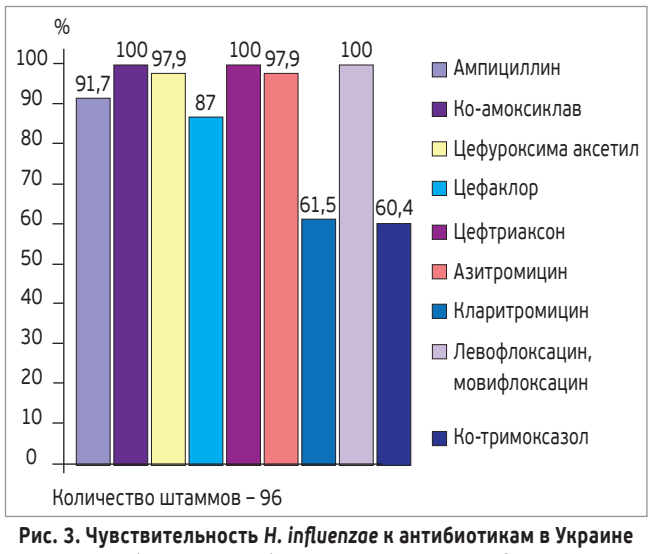


Рис. 3. Чувствительность *H. influenzae* к антибиотикам в Украине (2014-2016 гг.) согласно критериям CLSI

Итак, самая высокая чувствительность у *S. pneumoniae* и *H. influenzae* зарегистрирована по отношению к респираторным фторхинолонам и цефтриаксону. Однако по ряду причин фторхинолоны не рекомендуется использовать в качестве препаратов выбора для лечения нетяжелых, склонных к самостоятельному излечению инфекций – в силу их широкого спектра действия, из-за опасений возникновения к ним резистентности, из-за риска промедления с диагностикой туберкулеза и др. Цефтриаксон, который существует только в лекарственной форме для парентерального введения, также мало пригоден для широкого использования в амбулаторной практике. Поэтому препаратом выбора при лечении больных ОБРС является амоксициллин – с клавулановой кислотой или без нее [1]. Продолжительность антибактериальной терапии у взрослых составляет 5-7-10 дней, у детей – 10-14 дней [1, 5].

Почему амоксициллин? Прежде всего потому, что он:

- активен в отношении ключевых возбудителей ОБРС;
- эффективен (доказано в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в разных странах мира);
- безопасен;
- недорогой;
- обладает сравнительно узким спектром микробиологической активности.

Эксперты Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) высказались за то, чтобы лечение ОБРС у детей и взрослых начинать сразу с амоксициллина/клавуланата [5]. Основными аргументами в пользу такой рекомендации были следующие:

- в США доля *H. influenzae* в этиологии риносинуситов существенно возросла со времени внедрения в клиническую практику конъюгированных противопневмококковых вакцин [21];
- резистентность *H. influenzae* к ампициллину вследствие выработки β-лактамаз в 2005-2007 гг. составляла 27-43% [22].

Однако в Украине 7- и 13-валентные конъюгированные противопневмококковые вакцины не используются

Продолжение на стр. 20.

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Дискуссионные вопросы диагностики, применения антибиотиков и лекарственных средств растительного происхождения при острых риносинуситах у взрослых

Продолжение. Начало на стр. 18.

(по крайней мере, широко). Поэтому можно полагать – хотя бы до тех пор, пока не будет доказано обратное, – что этиологическая значимость пневмококков в нашей стране остается высокой, а гемофильных палочек – существенно ниже. Распространенность же штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы, в Украине невысокая (7,3%) [19]. Поэтому в настоящее время нет оснований отказываться от приоритетного выбора амоксициллина. В его поддержку высказались и американские эксперты AAO/HNS в последних рекомендациях (2015 г.) [1]. В действующем в Украине протоколе по оказанию помощи больным ОРС препаратом выбора указан амоксициллин/клавуланат [3]. И во многих случаях он действительно таковым и является. Для характеристики соблюдения больным рекомендаций врача специалисты Международного общества по фармакоэкономике и изучению исходов (ISPOR) используют два понятия: приверженность к лечению (синоним – комплаентность) и постоянство. Проблема постоянства, то есть приема антибиотиков на протяжении всего предписанного курса лечения, на самом деле далеко не праздная. Досрочное прекращение лечения (потому что больной ощущает себя выздоровевшим, возникли побочные эффекты или по любой другой причине) сопряжено с риском рецидивов, возникновения осложнений, повторного инфицирования и т. д. В этой связи обнадеживают недавние данные о сопоставимой эффективности менее продолжительных (5-7 дней) и традиционных (10-14 дней) курсов антибактериальной терапии риносинуситов. Поэтому рекомендуемая длительность курса лечения взрослых больных составляет 5-7 (до 10) дней [1, 5]. В то же время доступные данные не позволяют обосновать эффективность и безопасность менее продолжительных курсов антибактериальной терапии риносинуситов у детей. Поэтому ее длительность пока остается неизменной – 10-14 дней [5].

Эффективность антибактериальной терапии при многих инфекциях, в частности при пневмониях, принято оценивать спустя 48-72 ч после начала лечения. Эксперты AAO/HNS предлагают расширить сроки оценки клинической неудачи у больных ОБРС до 7 суток [1]. Саму клиническую неудачу они определяют как ухудшение или отсутствие улучшения в указанный временной промежуток. Ухудшение трактуется ими как прогрессирование имеющихся или появление новых жалоб и симптомов ОБРС. Отсутствие улучшения они понимают буквально и не распространяют этот термин на больных с персистирующими, но постепенно улучшающимися симптомами.

Свое предложение использовать 7-дневный срок для оценки эффективности терапии эксперты AAO/HNS обосновывают так. Согласно данным РКИ, частота улучшения в группе пациентов, получавших антибиотики, на 3-5-й день от начала вмешательства составляет 41% (рис. 4) [26]. То есть у 6 из 10 больных ОБРС спустя 3-5 дней от начала антибактериальной терапии не то что не наступит выздоровление, но не будет даже улучшения. Следовательно, оценка эффективности антибактериальной терапии на 5-й, а тем более на 3-й день лечения приведет к завышению числа пациентов, не ответивших на лечение. Эксперты обращают внимание на то, что и врачи, и больные должны понимать: промежуток

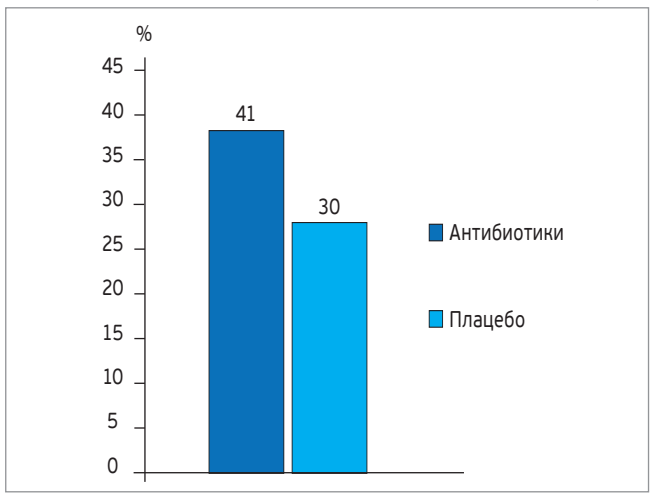


Рис. 4. Доли больных ОБРС, у которых наступало улучшение на 3-5-й день от начала вмешательства

времени до наступления улучшения при ОБРС может быть значительным, до 7 дней, а сохранение симптомов или даже незначительное ухудшение в эти сроки вовсе не обязательно означают клиническую неудачу. При этом для полного выздоровления (отсутствия всех жалоб и симптомов) может понадобиться 14 дней, а то и больше [1].

В то же время эксперты AAO/HNS специально оговаривают, что 7-дневный срок для оценки успеха или неуспеха терапии не распространяется на больных с тяжелым или осложненным ОБРС, лиц с иммунодефицитами, пациентов, перенесших ранее хирургические вмешательства на околоносовых пазухах, или с сопутствующими бактериальными инфекциями. В таких случаях врачам предлагается судить о сроках наступления клинической неудачи индивидуально. Для верной оценки таких сроков клиницистам следует обращать внимание также на возраст больного, общее состояние его здоровья, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наличие сопутствующих заболеваний [1].

При подтверждении клинической неудачи при ОБРС (после исключения альтернативных диагнозов и/или осложнений) стартовую антибактериальную терапию изменяют. Если больной начинал лечение с амоксициллина, можно использовать высокие дозы амоксициллина/клавуланата (вплоть до 4,0 г/сут по амоксициллину). Другими альтернативами могут быть респираторные фторхинолоны (особенно при подозрении на инфицирование пенициллинорезистентными возбудителями), доксициклин или комбинация клиндамицина с пероральным цефалоспорином III поколения (цефиксим или цефподоксима проксетил). Длительность терапии в подобных случаях определяется индивидуально.

Применение лекарственных средств растительного происхождения

Хотя лекарственные средства растительного происхождения (ЛСРП) широко используются для лечения ОРС во многих странах мира, доказательная база относительно подавляющего большинства из них оставляет желать лучшего. Доступных клинических исследований, нередко с существенными методологическими погрешностями, немного, да и те не отражают весь спектр ЛСРП, которые применяются в терапии ОРС. Во многих случаях активные компоненты ЛСРП не выделены, не очищены и не стандартизованы. Мало известно и о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах активных компонентов. Поэтому европейские эксперты не смогли сформулировать свое отношение к использованию ЛСРП [4].

В действующем в Украине протоколе по оказанию помощи больным ОРС рекомендуются 3 препарата из числа ЛСРП: миртол стандартизованный, экстракт из корня южноафриканской герани (Pelargonium sidoides) и комбинированный препарат – сухой экстракт фиксированной комбинации 5 растительных препаратов: корня горечавки (Gentianae radix), цветков первоцвета (Primula flos), травы щавеля (Rumicis herba), цветков бузины черной (Sambuci flos) и травы вербены (Verbenae herba) [3]. Хотя первый из них рекомендован для использования и в Германии [27], доказательная база ограничивается одним успешным РКИ более чем 20-летней давности [28].

Экстракт из корня южноафриканской герани (Pelargonium sidoides) выпускается многими производителями, но РКИ у больных ОРС проводились только с экстрактом EPs 7640. В метаанализе двух РКИ продемонстрировано его превосходство над плацебо: статистически значимое снижение индекса тяжести синусита, начиная с 7-го дня вмешательства, и более раннее наступление лечебного эффекта (почти на полтора дня; разница в средних величинах времени наступления лечебного эффекта -1,44; 95% ДИ от -2,42 до -0,47). Однако следует отметить, что в обоих исследованиях EPs 7640 назначался в высоких дозах. Это в 2 раза превосходит рекомендованную дозировку в готовой лекарственной, что не позволяет автоматически экстраполировать данные этих исследований на готовые лекарственные формы (60 капель 3 р/день; стандартная доза для взрослых – 30 капель 3 р/день) и на продолжительное время – 3 нед [29].

Фиксированная комбинация стандартизованных компонентов 5 лекарственных растений (корня генцианы, цветов первоцвета с чашечкой, цветов бузины черной, травы щавеля и травы вербены), в зависимости от дозировок компонентов, известна под международными индексами BNO 1010 и 1016. Она представляет собой новый технологический продукт, созданный по принципам фитоинженерии (англ. phytoneering). Сначала с помощью масс-спектрометрии в дикой природе отбирается «идеальное растение», отличающееся рекордным содержанием ключевых биологически активных веществ (БАВ), обусловливающих лекарственные свойства, далее путем вегетативного размножения формируется и культивируется пул растений для получения биохимически гомогенного сырья с высоким содержанием ключевых БАВ и затем с использованием высоких технологий по разделению ингредиентов создаются специальные стандартизованные экстракты, содержащие БАВ в концентрациях выше, чем в экстракте из дикорастущих лекарственных растений [30].

В объединенном анализе 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролированных исследований, проведенных по одинаковому дизайну (всего 589 человек в возрасте 18-75 лет), убедительно продемонстрировано превосходство BNO 1016 (активная субстанция препарата Синупрет® экстракт) над плацебо (рис. 5) [31].

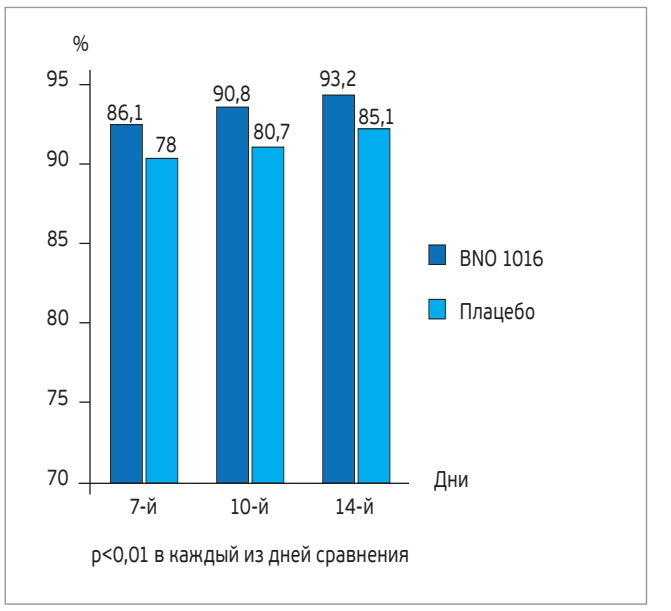


Рис. 5. Доля пациентов (n=598), ответивших на лечение (выздоровление или улучшение) на 7-й, 10-й и 14-й день

BNO 1016 внутрь по 160 мг 3 р/сут (терапевтические дозировки, совпадающие с рекомендованными в готовой лекарственной форме) vs плацебо у больных ОРС: доли пациентов с положительным результатом вмешательства: выздоровление + улучшение (уменьшение симптоматики на 75% от исходного уровня).

Помимо заметного увеличения количества выздоровевших или ответивших на лечение пациентов, применение экстракта из 5 лекарственных растений приводило к терапевтическому выигрышу в отношении скорости регрессии симптомов риносинусита на 3,8 дня по сравнению с плацебо.

Целесообразность использования BNO 1016 подтверждена и в других исследованиях [32]. Согласно информации в листке-вкладыше к препарату, принимать его следует после еды, не разжевывать, запивать достаточным количеством воды. Комбинация с антибиотиками возможна и целесообразна, а продолжительность лечения составляет 7-14 дней.

Выводы

В подавляющем большинстве случаев (98-99,5%) этиология риносинуситов у взрослых – вирусная. Антибиотики назначают больным с клиническим диагнозом неосложненного ОБРС при:

1) исходно тяжелом течении заболевания;

2) «второй волне» болезни (ухудшении состояния после первоначального улучшения);

3) отсутствии улучшения спустя 7 (до 10) дней симптоматического лечения без антибиотиков.

Препаратами выбора для лечения ОБРС являются амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. Продолжительность антибактериальной терапии у взрослых составляет 5-7 (до 10) дней. Из ЛСРП наиболее изучены экстракт из корня Pelargonium sidoides (препарат EPs 7640) и сухой экстракт фиксированной комбинации 5 растительных средств (BNO 1016 – активная субстанция препарата Синупрет® экстракт), созданный по принципам фитоинженерии (англ. phytoneering).

Список литературы находится в редакции.

Професійні та правові аспекти діяльності лікаря-стоматолога

18-19 жовтня в м. Києві з нагоди 100-річного ювілею Української наукової стоматологічної школи та 25-ї річниці заснування громадської організації «Асоціація стоматологів України» відбувся 5-й Національний український стоматологічний конгрес «Стоматологічне здоров'я – інтегральна складова здоров'я нації». Велику зацікавленість фахової спільноти викликала дискусійна панель «Професійні та правові аспекти діяльності лікаря стоматолога», організована в рамках конгресу.

Актуальною доповіддю «Правовий захист лікаря-стоматолога» розпочала захід **керівник власного адвокатського бюро, медичний адвокат Олена Бабич**. Кількість конфліктів і судових спорів між лікувальними закладами та пацієнтами, незадоволеними отриманою стоматологічною допомогою, постійно зростає. Це зумовлено такими причинами: найбільша кількість виданих ліцензій в Україні – саме на стоматологічну практику; результат лікування (особливо в естетичній стоматології) часто сприймається пацієнтом суб'єктивно; іноді лікарі ведуть медичну документацію неналежним чином та ігнорують необхідність запису важливих «немедичних» моментів у взаємовідносинах із пацієнтом. В якій формі може проявлятися незадоволеність пацієнта якістю наданої стоматологічної послуги? Це скарга, претензія, вимога відшкодування та позов до суду. У разі виникнення конфлікту «лікар – пацієнт» єдиний захист стоматолога – це медична документація. До головних медичних документів належать: договір про надання медичних послуг, план лікування, медична картка пацієнта, письмова згода на лікування, письмова відмова від лікування, рекомендації після процедур, маніпуляцій.

Договір про надання стоматологічних послуг не є обов'язковим, клініка може самостійно вирішити, чи є необхідність в його укладанні. Зазвичай у документі передбачаються умови та порядок лікування, порядок оплати, особливо в разі тривалого лікування, коли оплата може здійснюватися частинами, порядок повернення коштів тощо.

У стоматології використовуються: медична картка стоматологічного хворого № 043/о, форма якої затверджена Наказом МОЗ від 14.02.2012 № 110, і медична картка ортодонтичного пацієнта № 043-1/о, форма якої затверджена Наказом МОЗ від 29.05.2013 № 435. Медична картка є головним захистом для лікаря, тож вести її потрібно вкрай відповідально.

Відповідно до ст. 43 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», інформована згода пацієнта необхідна для застосування методів діагностики, профілактики та лікування. Отже, факт надання згоди пацієнтом є обов'язковою передумовою надання йому стоматологічної допомоги. Форма письмової згоди пацієнта на лікування (№ 003-6/о) затверджена Наказом МОЗ від 14.02.2012 № 110.

Пацієнт, який досяг 18-річного віку, тобто набув повної цивільної дієздатності, усвідомлює значення своїх дій і може керувати ними, має право відмовитися від лікування та маніпуляцій, а лікар має право в присутності свідків узяти в нього письмове підтвердження такої відмови.

Важливим є інформування пацієнта про режим і правила поведінки після стоматологічних маніпуляцій

(видалення зуба, імплантація тощо). Від дотримання рекомендацій залежить подальший стан здоров'я пацієнта. Такі рекомендації краще оформити у вигляді письмового документа й отримати підпис пацієнта, що він із ними ознайомлений.

Станіслав Красник, керуючий партнер North Law Firm, член комітету медичного права Асоціації правників України, доповів про актуальні аспекти управління конфліктами між лікарем і пацієнтом. Права пацієнтів можна поділити на загальні, додаткові та специфічні. Конфлікт може виникнути в разі порушення будь-яких із них. Учасниками цього процесу можуть бути не лише лікар і пацієнт, а й реєстратор, керівник, медична сестра. Алгоритм ефективного менеджменту конфлікту передбачає виявлення проблеми, розуміння причини, вирішення ситуації та запобігання подібним випадкам надалі. До найпоширеніших причин конфлікту належать якість консультування та діагностики, відсутність налагодженої комунікації, недосягнення бажаного результату лікування та недоліки ведення медичної документації. За статистикою Департаменту здоров'я Лондона, 54% звернень до адвоката ініціюються пацієнтами, а 20% становлять звернення людей, які мають психоемоційні розлади. Основні принципи вирішення конфліктної ситуації: компетентність (можливе залучення психолога, юриста чи медіатора), радикальність, співпраця та компроміс. Існує багато стратегій вирішення конфлікту, серед основних можна виділити нормативну, переговорну, маніпулятивну та конфронтаційну.

«Правило ведення війни полягає в тому, щоб не покладатися на те, що противник не прийде, а покладатися на те, з чим я зможу його зустріти» – з цієї цитати Сунь Цзи розпочав свій виступ «Тактика захисту лікаря під час конфлікту з пацієнтом» **член Національної асоціації адвокатів України, автор книги «Приватна медична практика» Олег Юдін**. Останнім часом підвищилися вимоги пацієнтів до якості медичної допомоги, рівень їхньої агресії та кількість скарг і позовів до суду. Для запобігання моральній шкоді та матеріальним витратам управлінцям і лікарям необхідно ретельно вести медичну документацію. Серед базових документів – договір на надання стоматологічної допомоги, інформована добровільна згода, правила внутрішнього розпорядку. Доповідач нагадав присутнім про необхідність дотримання вимог наявної нормативно-правової бази, а саме законів України «Про захист прав споживачів», «Про інформацію» й «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Під час конфлікту з пацієнтом медичний працівник може бути цілком захищеним лише за умови відповідності його діяльності нормативним документам.

Член Української медичної експертної спільноти Костянтин Надутий розповів про перспективи розвитку Національної системи управління охороною здоров'я. Викликами для сучасної стоматології він називає відсутність дефініції «стоматологічна допомога», недостатнє фінансування галузі, недосконалий процес визначення професійної відповідності фахівців, а саме незалучення до експертних комісій лікарів-стоматологів. К. Надутий вважає, що за семантикою влучнішим для України терміном є не «ліцензія», а «сертифікат» або «право на професійну діяльність». Експерт агітує за перетворення комунальних закладів на комунальні підприємства, проте зазначає, що за наявної нормативно-правової бази це необов'язково.

Голова Комітету з медичного та фармацевтичного права Асоціації адвокатів України Радмила Гревцова підготувала презентацію «Топ-10 правових питань у діяльності лікаря-стоматолога». Які ж ці наріжні камені сучасної стоматології?

1. Отримання закладом ліцензії. Для цього необхідно надати достовірні дані щодо заявлених спеціальностей і список послуг, які надаються.

2. Відмова пацієнту в наданні медичних послуг. Варто розрізняти відмову від надання послуг загалом і відмову від подальшого ведення пацієнта. Лікар має право відмовитися від подальшого ведення пацієнта, якщо той не виконує приписів або порушує внутрішній розпорядок закладу.

3. Інформування пацієнтів. Лікар повинен надати пацієнтові інформацію про стан здоров'я, стоматологічне втручання й умови надання стоматологічних послуг, у тому числі про ціну послуги.

4. Які види інформованої згоди має використовувати лікар? Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики й лікування, операції та знеболення й інформована згода пацієнта на проведення діагностики та лікування згідно з новим клінічним протоколом. Деколи доцільно додатково зафіксувати інформацію, на основі якої надається згода пацієнтом: проведення дентальної імплантації, ендодонтичне, ортодонтичне й ортопедичне лікування.

5. План лікування. При його складанні лікар має взяти до уваги головні ресурси пацієнта – його час і кошти. Необхідно пам'ятати, що лікарі, котрі беруть участь у наданні стоматологічних послуг пацієнтові, – це команда.

6. Юридичними критеріями якості стоматологічної допомоги є відповідність вимогам нормативно-правових актів, нормативних документів і умовам договору. При наданні медичної допомоги необхідно користуватися насамперед протоколами, затвердженими Наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566, і новими клінічними протоколами, що впроваджуються в закладах відповідно до Наказів МОЗ України № 751 і № 1422.

7. Як визначаються гарантійні зобов'язання в стоматології? Необхідно встановлювати гарантійний строк і строк служби. Гарантійні зобов'язання встановлюються стоматологічним закладом самостійно.

8. Повернення коштів. Вважається за доцільне укласти угоду між стоматологічним закладом і пацієнтом,

Продовження на стор. 22.

Професійні та правові аспекти діяльності лікаря-стоматолога

Продовження. Початок на стор. 21.

у якій зазначити, що надані послуги були належної якості й пацієнт не має претензій до закладу та лікаря.

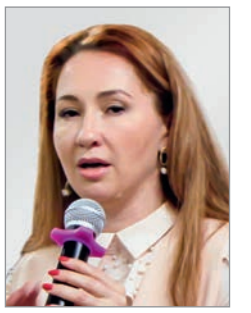
9. Копії медичної документації, постлікувальні рекомендації. Чи зобов'язаний заклад надавати пацієнтові копії медичної документації? Для реалізації своїх прав і законних інтересів пацієнтові достатньо отримати інформацію, що зазвичай надається закладом, зокрема виписний епікриз.

10. Документальна «післямова». Стоматологічному закладу необхідно дотримуватись узгодженості між локальними правовими актами, договором із пацієнтом і медичною документацією.

Експерт із систематизації бізнесу та створення сильних команд Кирило Куницький свою доповідь «Яким має бути власник бізнесу 2.0 у медичній галузі» присвятив власникам і управлінцям стоматологічного бізнесу та запропонував «золоті правила» ефективної організації. По-перше, знати свою формулу зростання. Одного лише якісного продукту замало, щоб конкурувати на ринку. Дайте відповідь на запитання: «Чим ми відрізняємося від конкурентів?». Станьте особливими – і ви отримаєте ресурси для розвитку. По-друге, організаційна структура. Коли в компанії немає чіткої структури та прописаних посадових обов'язків, з'являються «менеджери з усього». Вони розфокусовані на різнопланові завдання, через що знижується продуктивність роботи. По-третє, сильна команда. Правильна система підбору та звільнення співробітників допоможе сформувати команду професіоналів, які поділяють корпоративну культуру та цілі власника на розвиток бізнесу. Для цього необхідні структурований рекрутинг, адаптація й атестація персоналу, регламентація функцій співробітників, сприяння розвитку керівників, системне керування психологічним середовищем у колективі та формування якісної корпоративної культури.

Керуючий партнер Grishakov Law Company, фахівець у сфері медичного права та фармацевтики, медичний адвокат Олександр Гришаков висвітлив тему «Правові аспекти використання інноваційних технологій у стоматологічній практиці». Рівень розвитку галузі залежить від рівня розвитку інноваційних технологій. Наявні норми не встигають за бурхливим розвитком галузі. Тож кожний стоматолог у своїй діяльності використовує власні надбання, раціональні пропозиції, нові технології, але наразі в Україні немає культури патентування своїх винаходів лікарями. Патентування необхідне для перетворення ідеї на продукт, який можна потім продавати, передавати чи забороняти використовувати. Хто має право на продукт? Автор, винахідник, виконавець. Термін дії права на продукт не має обмежень, а майнові права (патент) діють 10 років, протягом яких винахідник може отримувати роялті.

Володимир Заїка, бізнес-консультант, CEO ClinicPro Consulting, презентував доповідь «Selling service. Алгоритм ефективних комунікацій стоматолога з первинним пацієнтом». Чому пацієнти йдуть зі стоматологічної клініки? За даними досліджень, 3% переїжджають до іншого міста, 14% не задоволені результатом наданої послуги, 16% переходять до більш «дешевих» конкурентів, 67% не задоволені тим, як із ними поводилися в клініці. Тобто більша частина пацієнтів іде від лікаря через незадовільний сервіс. Сервіс – це унікальний досвід обслуговування, покликаний підкреслити соціальний статус клієнта, дати йому відчуття турботи, власної важливості. Запорукою ефективного сервісу є використання алгоритмів комунікацій медичним персоналом.



Засновник і керівник Школи медичного бізнесу та права, адвокат Наталя Лісневська розповіла про «Правове регулювання в медицині: страхування професійних помилок лікарів-стоматологів». Як захиститися лікарю від можливого негативного наслідку медичного втручання? Навіть якщо пацієнт незадоволений медичною послугою, наявний негативний наслідок медичного втручання, повинні бути зафіксовані ще певні правові факти. Має бути встановлений причинно-наслідковий зв'язок між діями лікаря та негативним наслідком, доведена провина лікаря чи закладу в настанні негативного наслідку медичного втручання. Наразі в Україні не існує страхування професійної цивільної відповідальності лікаря. Це страхування негативних наслідків при належному виконанні лікарем професійних обов'язків. Упровадження такої форми страхування може стати поштовхом до розвитку якісних стоматологічних послуг у країні.

Підготувала ***Ольга Пушина***

Менеджмент хронічного тазового болю в жінок: короткий довідник лікаря на основі настанов EAU (2019)

Визначення та термінологія

Хронічний тазовий біль (ХТБ) – це хронічний або персистуючий (у тому числі циклічний у разі дисменореї) біль у ділянці таза, наявність якого відзначається протягом ≥6 міс та асоціюється з розвитком негативних когнітивних, поведінкових, сексуальних та емоційних розладів. ХТБ може супроводжуватися симптомами ураження нижніх сечовивідних шляхів, статевих органів, кишечнику, тазового дна чи гінекологічною дисфункцією.

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) – наявність ХТБ за відсутності доведеної інфекції чи іншої очевидної локальної патології, що могла би бути пов'язана з розвитком болю.

Тазовий біль, пов'язаний зі специфічним захворюванням (ТБСЗ), – наявність ХТБ і відомої патології (інфекції, злоякісного новоутворення тощо), що призвела до його виникнення.

Класифікація

Класифікація ХТБ у жінок відповідно до наявності чи відсутності відомої причини, локалізації, характеристик больового синдрому та супутніх симптомів відображена в таблиці.

Оцінювання больового синдрому

Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому має важливе значення для визначення тяжкості та прогресування патології, а також ефективності лікування. Корисним є ведення «щоденника болю», де жінка може відмічати вираженість больового синдрому, потребу у використанні аналгетиків, вплив на активність та ін. Якщо основною метою лікування є полегшення больових відчуттів, перед початком терапії слід обговорити з пацієнткою, який рівень полегшення болю може вважатися прийнятним для відновлення задовільної якості життя. Для цього необхідно оцінити вираженість больового синдрому за однією зі шкал оцінки болю:

• п'ятибальна «словесна» шкала: біль відсутній або легкий, помірний, сильний, дуже сильний;

• візуальна аналогова шкала: оцінка вираженості болю від 1 до 10 (рис.);

• числова 11-бальна шкала болю.

Суб'єктивне оцінювання болю не має залежати від когнітивних та емоційних змін у стані жінки. Важливо звернути увагу на оцінювання вираженості саме больового синдрому, а не на інші фактори, оскільки першочерговою метою лікування може бути зниження вираженості болю.

Діагностика: збір анамнезу й об'єктивне обстеження

Збір анамнезу має дуже важливе значення в діагностиці ХТЗ. Тазовий біль – це синдромологічний діагноз, який встановлюється на основі наявності болю в ділянці таза протягом останніх 6 міс і за відсутності інших патологій протягом останніх 3 міс. Важливо спитати пацієнтку про симптоми, котрі могли би вказувати на наявність бактеріальних інфекцій, раку, вживання наркотиків (наприклад, кетаміну), первинні анатомічні та функціональні захворювання органів малого таза, нейрогенні розлади.

Об'єктивне обстеження має ґрунтуватися на даних анамнезу; воно спрямоване на виявлення/виключення конкретних захворювань, які могли би призвести до розвитку ХТБ, шляхом фізикального огляду жінки:

• огляд ділянки живота й таза: виключення грубих патологій, конкретизація локалізації болю;

• огляд зовнішніх статевих органів;

• огляд ділянки ануса та пальцеве ректальне дослідження: виявлення тригерних точок, аномалій прямої кишки та м'язів тазового дна. У пацієнтів з анальним болем слід провести огляд на наявність тріщин. Пальцеве ректальне дослідження дає змогу оцінити тонус сфінктера в спокої та при натужуванні, болючість лобково-ректального м'яза в жінок із синдромом м'яза *Levator ani*. Наявність періанального дерматиту може свідчити про діарею чи нетримання калу. Слід звернути увагу на наявність анального чи ректального пролапсу при натужуванні;

• бімануальне дослідження;

• виключення пудендальної невралгії: потребує проведення неврологічного, урологічного досліджень, оцінювання стану м'язового апарату та хребта. Симптоми можуть бути неспецифічними. Патогномонічний симптом – оніміння або алодинія в зоні іннервації статевого нерва. Болючість при натисканні на ділянку локалізації статевого нерва також може вказувати на діагноз пудендальної невралгії.

Діагностика: лабораторні й інструментальні дослідження

Лабораторні дослідження:

• Якщо причиною ХТБ, імовірно, є урологічна патологія:

✓ загальний аналіз сечі;

✓ культуральне дослідження сечі (в тому числі на туберкульоз, якщо має місце стерильна піурія).

• Якщо причиною ХТБ, імовірно, є гінекологічна патологія:

✓ дослідження вагінального й ендоцервікального мазків для виключення інфекції.

Інструментальні неінвазивні дослідження:

• Ультразвукове дослідження має обмежене діагностичне значення при пошуку причини ХТБ.

• Магнітно-резонансна томографія застосовується для визначення локалізації та поширеності патологічного процесу, зокрема ураження нервової системи (тотальне/часткове, проксимальне/периферичне тощо).

• Динамічна магнітно-резонансна дефекографія є найціннішою методикою, що застосовується для оцінки аноректальної функції, будови тазового дна, візуалізації структурних і функціональних патологій. Дає змогу діагностувати такі можливі причини ХТБ, як опущення тазового дна, ректоцеле, ентероцеле та цистоцеле тощо.

• Функціональна нейровізуалізація на сьогодні не рекомендована для застосування в діагностичному пошуку причини ХТБ.

Інструментальні інвазивні дослідження:

• Аноректальна манометрія може бути корисною для діагностики дисинергічної дефекації та гіперчутливості прямої кишки, котрі характерні для пацієнтів із синдромом подразненого кишечнику. Слід розглянути доцільність проведення ректосигмоїдоскопії чи колоноскопії в жінок з аноректальним болем, аби виключити можливі колоректальні патології.

• Лапароскопія є найінформативнішою інструментальною методикою щодо виключення гінекологічної патології.

• Цистоскопія та біопсія сечового міхура дає можливість ідентифікувати чи виключити ураження сечового міхура, зокрема виразки Ханнера, грануляцій та ін. Гістологічне дослідження може бути корисним для виключення туберкульозного циститу та *carcinoma in situ*.

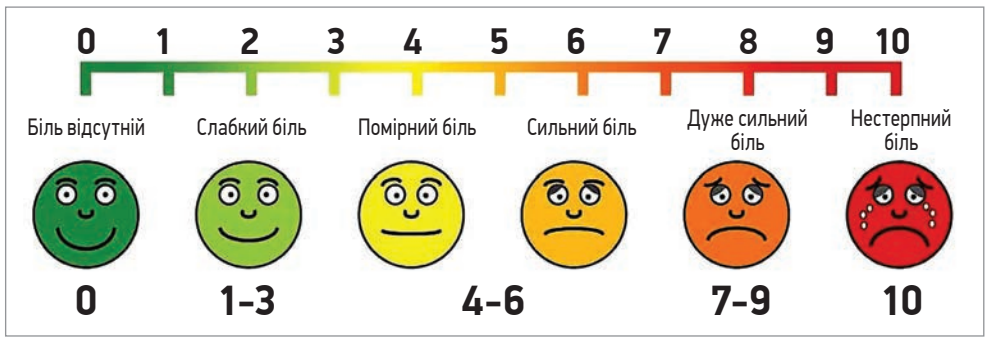


Рис. Візуальна аналогова шкала оцінки інтенсивності болю

Принципи лікування жінок із хронічним тазовим болем

У менеджменті ХТБ першочерговою метою лікування є зменшення вираженості больового синдрому. Важливо пояснити жінці причини виникнення болю та можливі шляхи вирішення цієї проблеми, оскільки усвідомлений підхід до лікування має важливе значення для формування комплаєнсу. У менеджменті ХТБ ключове значення має індивідуальний підхід. Якщо в жінки має місце ТБСЗ, алгоритм лікування ґрунтується на рекомендаціях щодо менеджменту відповідного захворювання в поєднанні із заходами, спрямованими на зменшення вираженості больового синдрому. Разом із тим причина ХТБ часто залишається невідомою.

• ХТБ, асоційований із патологією м'язів тазового дна: ключове значення в менеджменті больового синдрому належить застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які сприяють пригніченню біосинтезу простагландинів і зниженню простагландин-індукованої чутливості нервових закінчень, тим самим зменшуючи вираженість больового синдрому. Диклофенак порівняно з іншими НПЗП дає змогу досягти найвищої концентрації в м'язах тазового дна та може бути препаратом вибору в менеджменті ХТБ, пов'язаного з патологією м'язів тазового дна (Chin H. et al., 2014). На сьогодні диклофенак (Диклоберл®, «Берлін-Хемі») доступний у вигляді різних лікарських форм (ретардних капсул, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, ректальних супозиторіїв). Застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® у лікуванні ХТБ сприяє створенню найвищої локальної концентрації диклофенаку та досягненню вираженого аналгетичного ефекту протягом короткого періоду часу. Крім НПЗП, у менеджменті ХТБ, пов'язаного з патологією м'язів тазового дна, може бути корисним застосування фізіотерапевтичних методик, хоча кількість досліджень є обмеженою. Пацієнтка з ХТБ має навчитися контролювати та розслабляти м'язи тазового дна, оскільки це може полегшити управління больовим синдромом.

• ХТБ, асоційований із гінекологічною патологією: як і в разі ХТБ, пов'язаного з патологією м'язів тазового дна, в менеджменті больового синдрому ключове значення належить застосуванню НПЗП, які дають змогу зменшити вираженість болю та покращити якість життя. Препарат Диклоберл® у вигляді ректальних супозиторіїв забезпечує створення високих локальних концентрацій диклофенаку та досягнення максимально вираженого аналгетичного ефекту. Диклоберл® має виключно важливе значення в менеджменті дисменореї: як було продемонстровано в дослідженні S. Paskauskas і співавт. (2011), диклофенак сприяє зниженню рівня простагландинів у менструальній крові й зменшенню інтенсивності болю при первинній дисменореї. Крім того, нещодавнє дослідження T. Makunts і співавт. (2018) продемонструвало, що диклофенаку властиві виражений антидепресивний та анксіолітичний ефекти. Зважаючи на психологічні аспекти ХТБ і його негативний вплив на емоційний стан жінки, Диклоберл® може бути препаратом вибору серед інших НПЗП у менеджменті ХТБ у жінок. Для зменшення больового синдрому в жінок із ХТБ можуть застосовуватися також контрацептиви (комбіновані чи ті, що містять лише прогестерон): пероральні, трансдермальні, вагінальні й ін'єкційні. За їх неефективності можливою альтернативою є антагоністи гонадотропіну.

Висновки

ХТБ може бути серйозною проблемою, що суттєво впливає на якість життя жінки. Існує велика кількість причин, які можуть лежати в основі розвитку ХТБ. Необхідно провести детальне опитування жінки, а також застосувати всі доступні методи діагностики, спрямовані на пошук можливої причини ХТБ. Разом із тим у багатьох випадках причина ХТБ залишається невідомою. У менеджменті ХТБ ключове значення належить редукції больового синдрому, що можливо досягти при застосуванні НПЗП. Згідно з даними численних досліджень, застосування препарату Диклоберл® дає змогу досягти високих концентрацій препарату в м'язах тазового дна. Наявність різних лікарських форм препарату Диклоберл® (таблетки, ретардні капсули, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій) дає змогу комбінувати застосування ректальних супозиторіїв з іншими формами для досягнення найоптимальніших терапевтичних доз при одночасній безпеці для жінки.

Отже, Диклоберл® – сучасний ефективний і безпечний НПЗП, який завдяки своїй вираженій протизапальній та аналгетичній дії може бути препаратом вибору в менеджменті ХТБ.

Підготувала ***Анастасія Козловська***

Таблиця. **Класифікація ХТБ у жінок**

Причина болю відома/невідома	Причина ХТБ відповідно до ураженої системи органів	Причина ХТБ відповідно до ураженого органа чи відомої патології	Причина ХТБ відповідно до локалізації болю	Часові характеристики та тригери болю	Характер болю	Симптоми, котрі асоціюються з розвитком болю	Психологічні симптоми
СХТБ	Урологічний	Сечовий міхур	Надлобковий Пахвинний Уретральний Кліторальний Промежинний Ректальний Спини Сідниць Стегон	ПОЧАТОК • гострий • поступовий ПЕРЕБІГ • спорадичний • циклічний • безперервний БІЛЬ ВИНИКАЄ • до випорожнення • під час випорожнення • відразу після випорожнення • через деякий час після випорожнення ТРИГЕРИ • наявні (біль, розвиток якого провокується) • відсутні (спонтанний біль)	Печіння Відчуття жару Колючий біль Прострілючий біль	УРОЛОГІЧНІ • часте сечовипускання • ніктурія • порушення акту сечовипускання (затримка, переривання тощо) • імперативні позови • нетримання ГІНЕКОЛОГІЧНІ • менструальні • менопаузальні ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ • закреп • діарея • здуття • імперативні позови • нетримання НЕВРОЛОГІЧНІ • дизестезія • гіперестезія • алодинія • гіпералгезія СЕКСОЛОГІЧНІ • недостатня задоволеність • диспареунія • уникання • пов'язаний із медикаментами	ВІДЧУТТЯ ТРИВОГИ • через біль або можливу причину болю • постійне осмислювання, зацикленість на болі ДЕПРЕСІЯ • спричинена болем • спричинена іншим фактором • ні з чим не пов'язана Посттравматичний стресовий розлад • повторні епізоди переживань • уникнення
	Гінекологічний	Вульва Вестибюль Клітор					
		Ендометріоз-асоційований біль					
		Клітор					
		СХТБ із циклічними загостреннями					
ТБСЗ		Дисменорея					
	Гастроінтестинальний	Пов'язаний із роздратованим кишечником					
		Хронічний анальний біль					
		Періодичний анальний біль					
	Пов'язаний з ураженням периферичних нервів	Синдром пудендального болю					
	Сексологічний	Диспареунія					
		Тазовий біль із сексуальною дисфункцією					
	Психологічний	Патологічний процес в органах таза відсутній					
	М'язово-скелетний	М'язи тазового дна М'язи живота М'язи спини					
		Куприк					

VENOHEPANOL

ВЕНОГЕПАНОЛ 1000

Для профілактики та лікування варикозного розширення вен

- **ПОКРАЩУЄ** МІКРОСУДИННУ ЦИРКУЛЯЦІЮ
- **ЗМІЦНЮЄ** СТІНКИ КАПІЛЯРІВ
- **СПРИЯЄ** РОЗРІДЖЕННЮ КРОВІ
- **ЧИНИТЬ** ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ
- **ПІДВИЩУЄ** ВЕНОЗНИЙ ТОНУС

КОМПЛЕКС 5 ДІЙ В ОДНОМУ ЗАСОБІ

Коротка інформація про лікарський засіб Веногепанол 1000. Склад: 1 г гелю містить венорутинолу 20 мг, гепарину натрію 1000 МО, декспантенолу 30 мг. Лікарська форма. Гель. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Засоби, які застосовують при варикозному розширенні вен. Гепарин, комбінації. Код АТХ C05B A53. Фармакологічні властивості: антитромботичний, протинабряковий засіб із протизапальним, вено- та капіляротонізуючим ефектом для зовнішнього застосування. Показання. Попередження та зменшення вираженості втоми, важкості, болю, набряку та кількості судом нижніх кінцівок, спричинених хронічними захворюваннями вен; профілактика та лікування варикозного розширення вен, тромбозу глибоких вен, тромбофлебіту поверхневих вен нижніх кінцівок, флебіту після внутрішньовенних інфузій; реабілітація після оперативних втручань, лазерної абляції, склерозуючої терапії при варикозній хворобі; тендовагініти, травми м'язів та сухожиль (у т.ч. спортивні) без порушення цілісності шкірних покривів; рубцеві індурації та зовнішні запальні процеси без порушення цілісності шкіри. Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, інфіковані рани та інше. Спосіб застосування: наносити на неушкоджену шкіру 1–3 рази на добу. Побічні реакції: гіперемія, подразнення шкіри, кропив'янка. Упаковка. По 40 г у тубі; по 1 тубі в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23; 497-71-40. www.bcpp.com.ua. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування РП МОЗ України № UA/16813/01/01 від 06.07.2018.

БХФЗ

Веногепанол 1000 у лікуванні хронічних захворювань вен: клінічне дослідження

Венозні розлади відомі із часів Гіппократа, який зафіксував клінічний випадок набряку та виразкування нижньої кінцівки, що посилювалися при перебуванні у вертикальному положенні. Пропоноване батьком медицини лікування цього хворого передбачало пункцію вени з подальшою компресією (Illig K. et al., 2009). У 1544 р. іспанський анатом Vassaseus описав клапани вен та їхні функції (Bradbury A. et al., 1999). Утім, хронічні захворювання вен (ХЗВ) часто опиняються поза увагою лікарів через недооцінку останніми важливості цієї проблеми та неможливість розпізнати всі прояви первинних і вторинних розладів венозного кровотоку.

За даними різних авторів, варикозне розширення вен діагностується в 5-65% дорослого населення (Beebe-Dimmer J.L. et al., 2005; Rabe E. et al., 2012).

Найчастішими проявами ХЗВ є телеангіектазії, утворення венозної сітки та варикозне розширення вен. Термін «хронічна венозна недостатність» (ХВН) описує стан венозної системи нижніх кінцівок, за якого основною характеристикою є стійка амбулаторна венозна гіпертензія, що спричиняє біль, набряк, зміни шкіри, виразкування.

Факторами ризику ХВН є похилий вік, жіноча стать, сімейний анамнез варикозного розширення вен, ожиріння, вагітність, флебіт, попереднє пошкодження кінцівки (Scott T.E. et al., 1995; Jawien A., 2003). З ураженням вен асоціюються також певні поведінкові та професійні шкідливості на кшталт тривалого стояння або сидіння впродовж робочого часу (Jawien A., 2003; Lacroix P. et al., 2003).

З клінічного погляду, ХЗВ являють собою спектр патологічних станів від простих телеангіектазій до тяжких стадій хвороби з виразкуванням і фіброзуванням шкіри. Основні симптоми ХЗВ – розширення вен, набряк, біль у ногах і зміни шкірного покриву ураженої кінцівки. Набряк при ХЗВ зазвичай розпочинається в навколокісточковій ділянці та поширюється вгору. Що стосується дискомфорту у ногах, то його переважно описують як відчуття важкості або свербіння після тривалого перебування у вертикальному положенні, яке минає після підйому кінцівки. Шкірні зміни, що супроводжують венозні розлади, включають гіперпігментацію внаслідок відкладення гемосидерину й екзематозний дерматит. У дермі та підшкірній жировій клітковині може розвиватися ліподерматосклероз – підвид фіброзування (Eberhardt R.T., Raffetto J.D., 2014).

Стартовою ланкою патогенезу ХЗВ є венозна гіпертензія, яка в більшості випадків асоціюється з незадовільним функціонуванням клапанів вен і формуванням рефлюксу крові (Mansilha A., Sousa J., 2018). У здорових осіб кров піднімається по венах нижніх кінцівок за допомогою так званої м'язової помпи гомілок (Padberg F., 2001). Неефективна робота цієї помпи внаслідок тривалого сидіння/стояння, низького рівня фізичної активності, ожиріння призводить до постійного надмірного накопичення крові у венах. Ця венозна гіпертензія запускає хибне коло змін тонусу судин і запальних явищ, які є підґрунтям ХЗВ (Bergan J., 2007). Біомеханічні зміни у венах, їхніх стінках і клапанах спричиняють вивільнення й активацію ферментів, здатних руйнувати позаклітинний матрикс, що, своєю чергою, активує лейкоцитарну інфільтрацію та запалення (Pocock E.S. et al., 2014). Дисфункція ендотелію вен супроводжується гіпертрофією лейоміоцитів та ендотеліальних клітин, компенсаторним розростанням позаклітинного матриксу. Показано, що у варикозних венах зростає рівень судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту фібробластів β, ангіотензину-2, ендотеліну-1 тощо, які спричиняють порушення нормальної структури венозної стінки (Howlader M.H., Coleridge Smith P.D., 2004; Kowalewski R. et al., 2009; Traub O., Berk B.C., 1998). У ході проліферації лейоміоцити вен втрачають скоротливість й інші функціональні здатності, відповідно, не можуть у повному обсязі підтримувати тонус судин в умовах хронічного високого тиску. Знижена еластичність і підвищена жорсткість варикозних вен робить їх неспроможними підтримувати цілісність та нормальну форму (Xiao Y. et al., 2009; Badier-Commander C., 2001).

В умовах нормального кровотоку лейкоцити «котяться» вздовж вен, зберігаючи круглу форму, не утворюючи псевдоподії та продукуючи невелику кількість молекул адгезії (Moazzam F. et al., 1997; Fukuda S., Schmid-Schönbein G.W., 2003). Натомість за наявності венозного рефлюксу й інших гемодинамічних змін активується адгезія лейкоцитів до судинної стінки із розвитком запальної реакції (Bergan J., 2007; Pocock S. et al., 2014). Таким чином, зміни гемодинаміки, хронічна гіпертензія, проліферація лейоміоцитів клітин і підвищена адгезія лейкоцитів створюють в уражених венах прозапальне та протромботичне середовище, внаслідок чого вени розширюються, ущільнюються, стають подовженими та звивистими (Burnand K.G. et al., 1981).

Діагноз ХЗВ встановлюється та підтверджується на основі клініко-етіолого-анатомо-патофізіологічної класифікації CEAP, створеної у ході Американського венозного форуму в 1994 р. та переглянутої 2004 року (Eklof B. et al., 2004). Для діагностики ХЗВ використовуються такі методи, як дуплексне сканування вен, плетизмографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, контрастна венографія, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (Eberhardt R.T., Raffetto J.D., 2014). ХЗВ слід диференціювати з іншими станами, що спричиняють набряк кінцівок і дискомфорт. Передусім необхідно виключити гострі проблеми з боку венозної системи, як-от тромбоз глибоких вен. Іншими причинами схожих скарг можуть бути серцева недостатність, хвороби нирок і печінки, ендокринні розлади, лімфедема, гематома чи пухлина м'яких тканин, компартмент-синдром тощо. Набряки також є побічними ефектами прийому деяких медикаментів: блокаторів кальцієвих каналів, нестероїдних протизапальних препаратів, пероральних цукрознижувальних засобів.

Враховуючи значну розповсюдженість і соціоекономічний вплив ХЗВ, знати клінічні прояви, діагностичні можливості та способи лікування цієї хвороби надзвичайно важливо. Терапевтичними методами, що застосовуються при ХЗВ, є носіння компресійних панчіх, комплекси спеціалізованих вправ, топічні засоби, системна фармакотерапія, інвазивне лікування (склеротерапія, ендовенозна радіочастотна або лазерна абляція, оперативні втручання). Оскільки важливим фактором ризику ХЗВ є ожиріння, здоровий спосіб життя та нормалізація маси тіла є ключовими елементами контролю цього захворювання (Sugerman H.J. et al., 2001).

Знання патофізіологічних механізмів ХЗВ дозволяє зрозуміти цілі та стратегії відповідних терапевтичних втручань. На першій стадії варикозної хвороби (коли є лише невеликі косметичні проблеми) провідні позиції займають флеботоніки, або веноактивні медикаменти, які можуть застосовуватися як перорально, так і топічно. Ці засоби продемонстрували фармакологічну ефективність на тлі хорошого профілю безпеки. Більшість венотоніків є похідними природних флавоноїдів, отриманих із рослин (Martinez-Zapata M.J. et al., 2016).

Ангіопротекторний топічний препарат Веногепанол 1000 (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що застосовується при варикозному розширенні вен, містить 1000 МО гепарину натрію, 20 мг

Продовження на стор. 26.

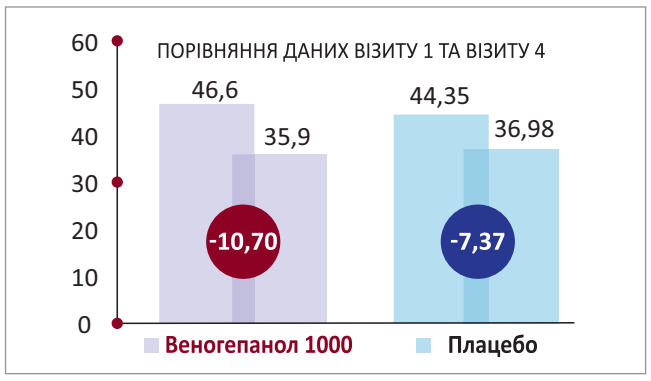


Рис. 1. Сума балів за опитувальником CIVIQ

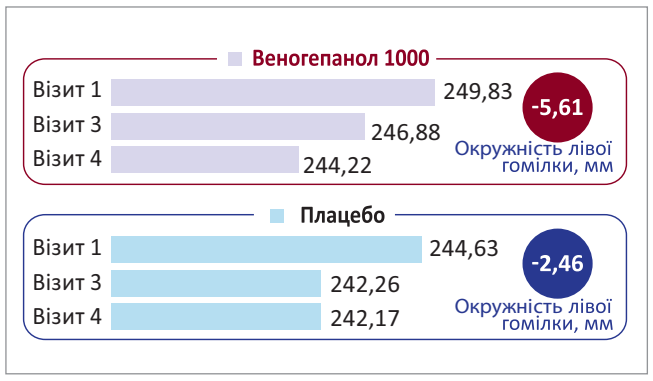


Рис. 2. Окружність гомілки ураженої кінцівки

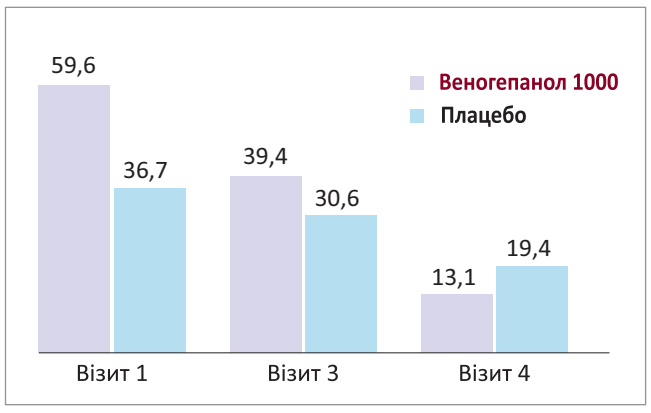


Рис. 3. Наявність судом кінцівок у процентному відношенні

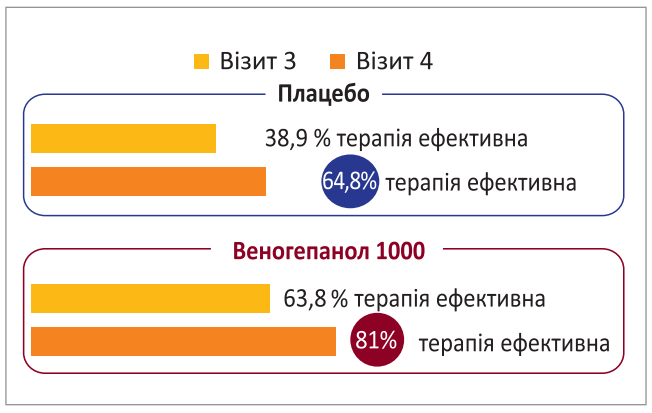


Рис. 4. Оцінка ступеня болю в ураженій лівій кінцівці

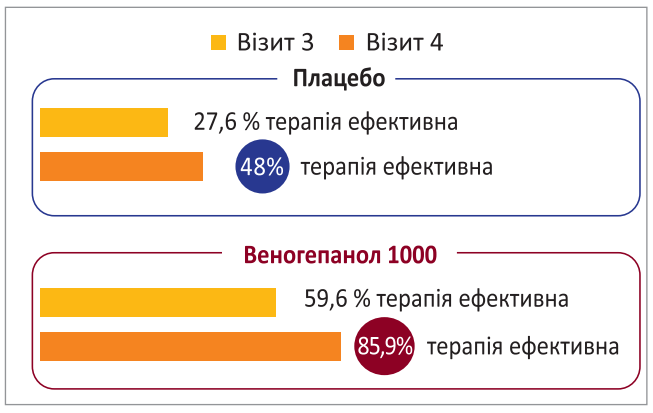


Рис. 5. Оцінка ступеня прояву важкості в ногах

Веногепанол 1000 у лікуванні хронічних захворювань вен: клінічне дослідження

Продовження. Початок на стор. 25.

венорутинолу та 30 мг декспантенолу в 1 г гелю. Гепарин є однією з найчастіше застосовуваних речовин у складі місцевих засобів для терапії ХЗВ та являє собою антикоагулянт прямої дії; він блокує біосинтез тромбіну, активує процес фібринолізу, пригнічує активність гіалуронідази. Гепарин зменшує в'язкість крові та проникність судин, що попереджає виникнення стазу. Адсорбуючись на поверхні мембран ендотелію та клітин крові, перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів. При місцевому застосуванні чинить антитромботичну, протизапальну та протинабрякову дію.

Венорутинол – біофлавоноїд, що проявляє Р-вітамінну активність, чинить ангіопротекторну, венотонізуючу, протизапальну та протинабрякову дію. Знижує ексудативне запалення в судинній стінці, обмежуючи прилипання до її поверхні тромбоцитів, сприяє підвищенню рівня проникнення кисню в тканини, бере участь в окисно-відновних процесах. Венорутинол зменшує проникність і ламкість стінок капілярів, зміцнює стінки вен та капілярів, підвищує тонус непосмугованих м'язів венозних судин, поліпшує мікроциркуляцію та трофіку тканин, зменшує застійні явища у венах і паравенозних тканинах.

Декспантенол (провітамін B_5) за рахунок утворення активного метаболіту – пантотенової кислоти – стимулює процеси регенерації тканин, підвищує міцність колагенових волокон, зберігає пружність та еластичність шкіри, діє як зволожуючий агент, покращуючи гідратацію поверхневих шарів шкіри, усуває сухість, лущення, свербіння шкіри, чинить слабку протизапальну дію.

У 2016-2017 рр. було проведено багатоцентрове сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Веногепанол 1000 у пацієнтів із діагнозом ХЗВ у стадії C2S-C3S за класифікацією CEAP.

У дослідження були включені 200 пацієнтів віком 25-65 років, яких рандомізували в групу Веногепанолу (по 7 см стовпчику гелю тричі на добу) або плацебо (гель аналогічного вигляду у тому ж режимі застосування). Лікування проводилося впродовж 30±2 днів. Пацієнти основної групи наносили на уражену ділянку нижньої кінцівки Веногепанол 1000 протягом 30±2 днів. Усі учасники також отримували капіляростабілізуючий препарат на основі есцину.

Первинним критерієм переваги Веногепанолу 1000 над плацебо виступало достовірно більше зменшення суми балів за CIVIQ – опитувальником для пацієнтів з ХВН (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) – в основній групі в порівнянні з контрольною. Вторинними критеріями були зменшення окружності гомілки уражених кінцівок відносно вихідних значень; менша частка пацієнтів із наявними судомами; більша частка пацієнтів, віднесених лікарем до категорії «Терапія ефективна» за низкою показників.

Аналіз суми балів за опитувальником CIVIQ та її динаміки між візитом 4 та візитом 1 виявив, що в групі Веногепанолу 1000 спостерігалося достовірно більше зменшення суми балів в порівнянні з контрольною (рис. 1).

Що стосується вторинних критеріїв ефективності, то під час візиту 4 у пацієнтів основної групи було зафіксовано зменшення окружності лівої гомілки в середньому на 5,61 мм, натомість в учасників групи плацебо – лише на 2,46 мм у порівнянні з даними візиту 1 (різниця достовірна; рис. 2).

Для правої гомілки істотні зміни не спостерігалися, хоч автори відзначили певну тенденцію до зменшення її окружності. У групі Веногепанолу 1000 кількість судом в ураженій кінцівці зменшилася в 4,5 рази, тоді як у контрольній – у 1,9 разу (рис. 3).

Слід зауважити, що в групі Веногепанолу 1000 достовірне зменшення частоти судом було зафіксовано вже на момент візиту 3, натомість у групі плацебо – лише на візиті 4.

Пацієнтів відносили до категорії «Терапія ефективна», якщо внаслідок лікування відбулося зменшення вираженості болю в ураженій кінцівці на 1 одиницю або більше за вербальною шкалою. У групі Веногепанолу 1000 станом на візит 4 терапія виявилася ефективною у 80,4-81% учасників за показниками для правої та лівої кінцівки, а в групі плацебо – лише в 50,9-64,8% відповідно. Порівняння груп дозволило з'ясувати, що в пацієнтів групи Веногепанолу 1000 відбулося статистично достовірне більше зниження болю в ураженій кінцівці порівняно з контрольною групою (рис. 4).

Аналогічна оцінка проводилася для відчуття важкості ніг. За цим критерієм, оціненим у ході візиту 4, терапія Веногепанолом 1000 була ефективна у 85,9% учасників, натомість застосування плацебо – лише у 48% (різниця статистично достовірна; рис. 5).

Отже, результати проведеного клінічного випробування довели переважаючу ефективність препарату Веногепанол 1000 порівняно з плацебо в лікуванні пацієнтів із проявами ХЗВ. Ці висновки ґрунтуються на порівнянні показників суми балів за опитувальником CIVIQ, окружності гомілки уражених кінцівок, вираженості болю та проявів важкості в ногах.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Раціональне використання антибіотиків при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

Проблема антибіотикорезистентності стає дедалі масштабнішою й розглядається на багатьох науково-практичних заходах. Зокрема, під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків відбувся конгрес «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!» (15-16 листопада, м. Київ).

Президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків», завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ігор Геннадійович Березняков у своїй доповіді приділив особливу увагу критеріям вибору антибактеріальних препаратів та оптимальній тривалості лікування хворих на негоспітальну пневмонію (НП).

У 2007 р. в рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) й Американського торакального товариства (ATS) щодо лікування НП уперше було запропоновано скоротити тривалість лікування НП до мінімум 5 днів за умови, що у хворого відсутня лихоманка протягом 48-72 год і наявна не більш ніж одна ознака клінічної нестабільності. Серед критеріїв клінічної стабільності виділяють:

- температура тіла ≤37,8 °С;
- частота серцевих скорочень (ЧСС) ≤100/хв;
- частота дихання (ЧД) ≤24/хв;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) ≥90 мм рт. ст.;
- SaO_2 ≥90% або PaO_2 ≥60 мм рт. ст. при диханні кімнатним повітрям.

Одним із можливих підходів до скорочення тривалості антибактеріальної терапії є використання антибіотиків із тривалим періодом напіввиведення, таких як азитроміцин. Основна доказова база стосовно ефективності азитроміцину була зібрана ще в 1990-х рр. За результатами метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1664 хворих (Contopoulos-Ioannidis D.G. et al., 2001), до якого були включені порівняльні дослідження азитроміцину з β-лактамами (амоксицилін/клавуланат, цефаклор, пеніцилін) і макролідами (еритроміцин, кларитроміцин, джозаміцин, рокситроміцин), ризик клінічних невдач при лікуванні хворих на НП приблизно в 1,5 рази менший за умови використання азитроміцину.

Відомим представником азитроміцинів на українському фармацевтичному ринку є препарат Азакс представництва «Нобель». Офіційно затверджені короткі (3-5 днів) курси лікування НП азитроміцином (Азакс):

- усередину по 0,5 г 1 р/добу протягом 3 днів;
- усередину 0,5 г у 1-й день, 0,25 г 1 р/добу – з 2-го по 5-й день.

У 2019 р. були оновлені рекомендації IDSA/ATS щодо тривалості використання антибіотиків у хворих на НП. У документі вказується, що тривалість антибактеріальної терапії визначається відповідно до затверджених ознак клінічної стабільності (відсутність відхилень у життєво важливих показниках (ЧСС, ЧД, АТ, сатурація киснем, температура тіла), здатність приймати їжу, нормальний психічний стан). Лікування антибіотиками має тривати до досягнення хворим клінічної стабільності та становити загалом не менш як 5 днів. Триваліші курси антибактеріальної терапії рекомендуються хворим на НП, ускладнену менінгітом, ендокардитом та іншими «поглибленими» інфекціями, чи в разі, коли НП спричинена деякими рідкісними збудниками (*Burkholderia pseudomallei* та ін.). У хворих на тяжку НП, у яких відсутні інфекційні ускладнення, тривалість антибактеріальної терапії має становити 5 днів. При високій імовірності або підтвердженій етіологічній ролі стійких до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) чи *Pseudomonas aeruginosa* тривалість антибактеріальної терапії сягає 7 днів.

Стартова антибактеріальна терапія у хворих із нетяжкою НП в амбулаторних умовах підбирається залежно від наявності супутніх захворювань. У пацієнтів без супутньої патології або факторів ризику інфікування MRSA чи *P. aeruginosa* препаратами вибору є амоксицилін, доксициклін або макроліди (кларитроміцин – Клабел, азитроміцин – Азакс). Пацієнтам із супутніми захворюваннями показана комбінована терапія: амоксицилін/клавуланат або цефалоспорин плюс макролід або доксициклін; або монотерапія респіраторним фторхінолоном (Meltay J.P. et al., 2019).

Наявність у кларитроміцину (Клабел) активного метаболіту відрізняє його від амінопеніцилінів та інших макролідів і може сприяти підвищенню ефективності антибактеріальної терапії.

Експерти Національного інституту охорони здоров'я й удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) також рекомендують обмежити антибактеріальну терапію у хворих на легку, середньотяжку й тяжку НП терміном у 5 днів.

При НП будь-якого ступеня тяжкості рекомендується припинити антибіотикотерапію через 5 днів, якщо тільки результати мікробіологічного дослідження не вказують на необхідність тривалішого лікування чи клінічний стан пацієнта не стабілізувався. Якщо антибіотик призначений парентерально, через 48 год необхідно розглянути можливість переходу на пероральний прийом. Із цією метою застосовується ступінчаста терапія.

Метааналіз 7 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1366 хворих показав, що у хворих на нетяжку НП зі звичайним рівнем імунітету, котрі були госпіталізовані до терапевтичних відділень, парентеральне введення антибіотика не має жодних переваг перед пероральним ані в плані клінічної ефективності, ані за впливом на рівень смертності (Marras T.K. et al., 2004).

Критерії виключення пацієнтів із числа кандидатів на переведення на пероральний прийом антибіотиків:

- тяжкість захворювання (до покращення клінічного стану після початкової парентеральної терапії);
- локалізація інфекційного процесу: інфекційний ендокардит, менінгіт, абсцес мозку, орбітальний целюліт, інші інфекційні процеси центральної нервової системи;
- порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті: наявність назогастрального зонда, тяжка/стійка нудота та блювання, синдром мальабсорбції, кишкова непрохідність, утруднення ковтання чи порушення свідомості.

Проте, незважаючи на наявність критеріїв виключення, ступінчаста терапія придатна для більшості хворих на НП. Існує два підходи до переведення хворих на ступінчасту терапію: після стабілізації клінічного стану пацієнта чи в заздалегідь визначені терміни незалежно від клінічної відповіді на початкову парентеральну антибактеріальну терапію. В Україні використовують перший із них, який ґрунтується на оригінальних дослідженнях J.A. Ramirez і співавт. (1995).

Ступінчастий підхід до антибактеріальної терапії має переваги як для пацієнта, так і для лікувального закладу. Скорочення тривалості перебування в стаціонарі, менша вартість пероральних антибіотиків, відмова від додаткових витрат на введення парентеральних препаратів дають змогу зменшити загальні витрати на лікування. Такий підхід має очевидні переваги й для пацієнта: при збереженні якості медичної допомоги лікування проводиться в комфортних умовах, зменшується ризик виникнення постін'єкційних ускладнень і нозокоміальних інфекцій, а рання виписка сприяє кращому психоемоційному стану.

Ступінчаста терапія передбачає двоетапність призначення антибактеріальних засобів із переходом від парентерального на непарентеральний (як правило, пероральний) шлях уведення якомога швидше з огляду на клінічний стан пацієнта. Виділяють 3 варіанти ступінчастої терапії:

1. Власне ступінчаста терапія (sequential therapy). Наприклад, перехід із парентерального введення левофлоксацину на прийом його всередину в тій самій дозі та з тією самою кратністю прийому.
2. Послідовна терапія (switch therapy). Наприклад, перехід із парентерального цефалоспорину III покоління цефтріаксону на інший пероральний цефалоспорин III покоління цефподоксим.
3. Низхідна терапія (step-down therapy). Наприклад, перехід із парентерального введення цефтріаксону на пероральний прийом антибіотика іншого класу – амоксициліну/клавуланату тощо.

Оскільки не всі парентеральні антибіотики мають пероральні форми, вибір оптимального засобу для ступінчастої терапії є непростим завданням. У клінічній практиці надзвичайно актуальним є питання вибору перорального антибіотика після цефтріаксону. Вибір здійснюється серед пероральних β-лактамних антибіотиків: інгібіторозахищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат), цефалоспорини II покоління (цефуроксиму аксетил, цефаклор) або III покоління (цефподоксим, цефіксим, цефтибутен).

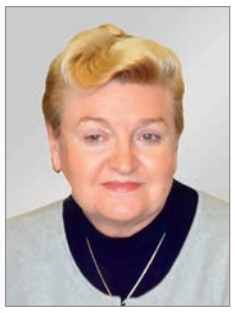
Зважаючи на чутливість пневмококів і гемофільної палички до антибіотиків та їхні фармакокінетичні/фармакодинамічні параметри, препаратами вибору для ступінчастої терапії після цефтріаксону є цефподоксим або амоксицилін/клавуланат. На вітчизняному ринку цефподоксим представлений препаратом Цефпотек представництва «Нобель». Цефпотек має високу біодоступність, проникає в паренхіму легень, слизову оболонку бронхів і плевральну рідину, що важливо при лікуванні пневмонії.

Отже, азитроміцин (Азакс) залишається препаратом вибору для лікування хворих на НП завдяки доведеній ефективності й офіційно затвердженим коротким (3-5 днів) курсам. Ще один представник макролідів – кларитроміцин (Клабел) – також є препаратом вибору для терапії НП легкого й середнього ступенів тяжкості. Крім того, при лікуванні НП варто розглядати перехід із парентерального на пероральний прийом антибіотиків. Одним із найкращих варіантів ступінчастої терапії при переході від цефтріаксону є цефподоксим (Цефпотек).

Підготувала ***Ксенія Брящей***

Хвороба сухого ока: патогенез, діагностика та сучасний арсенал препаратів

Лікування хвороби сухого ока (ХСО) залишається актуальною проблемою офтальмології. Сучасні методи терапії цього захворювання обговорювали на експертному засіданні «Новітні підходи в лікуванні ХСО середнього, важкого та надважкого ступенів», яке відбулося 16 жовтня в м. Києві.



Доповідь **завідувача відділу патології рогівки ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» НАМН України (м. Одеса), доктора медичних наук, професора Галини Іванівни Дрожжиної** стосувалася патогенетичних аспектів ХСО та їх значення у виборі відповідного лікування.

Розповсюдженість ХСО залежно від віку та статі становить 30-50% (Uchino M. et al., 2011; Han S.B. et al., 2011; Guo B. et al., 2010; Nelson D. et al., 2017). Протягом останніх 30 років поширеність ХСО зросла в 4,5 раза (Егоров Е.А., 2007; Майчук Д., 2012). Слід зауважити, що різко збільшується розповсюдженість цього патологічного стану серед осіб молодого віку, що пов'язано з активним використанням комп'ютерів, смартфонів тощо, а також із носінням контактних лінз (Moschos M.M. et al., 2012; Uchino M. et al., 2008; Zhang Y. et al., 2012). Згідно зі статистичними даними, поширеність ХСО серед студентів вишів становить 25%, серед офісних працівників – 30-65%.

ХСО являє собою багатофакторну хворобу поверхні ока (ПО), що характеризується порушенням гомеостазу слізної плівки (СП) і супроводжується симптомами з боку ока. Головними ланками патогенезу ХСО є запалення та нейросенсорні розлади.

ПО включає окремі анатомічні структури ока (край повік, слізні залози, СП, поверхню рогівки та кон'юнктиви), об'єднані повноцінною іннервацією в єдину функціональну одиницю, компоненти якої перебувають у складній взаємодії та забезпечують цілісність ПО (Kruse F., 2006; Jacobi C., 2010). Інтегральність ПО насамперед залежить від взаємодії епітелію рогівки та кон'юнктиви зі слізною рідиною (СР). Прекорнеальна СП і рогівка утворюють перший елемент світлозаломлювальної системи ока, котра фокусує зображення зовнішнього світу на сітківці. Постійна секреція СП та її оновлення при кліпанні забезпечують оптично якісне зображення. За відсутності чи порушення цих процесів відбуваються дестабілізація СП, зневоднення та пошкодження ПО.

Гомеостаз ПО підтримують такі механізми, як сталий біохімічний склад ліпідного й водно-муцинового шарів СП, продукція СР відповідного кількісного та якісного складу, рефлекторна робота функціонального слізного комплексу, гладкість поверхонь рогівки та кон'юнктиви, вузький діапазон осмолярності СП. У наш час СП розглядають як двофазну модель, що включає ліпідний шар товщиною 0,03-0,5 мкм і водно-муциновий шар товщиною приблизно 7 мкм.

Ліпідний шар протидіє випаровуванню водної фази, термоізолює епітелій рогівки та кон'юнктиви, забезпечує поверхневий натяг і стабільність СП, вирівнює її зовнішню поверхню, створюючи умови для заломлення світла. Основна маса ліпідів СП секретується мейбомієвими залозами (МЗ), менша частка – сальними залозами Цейса та видозміненими потовими залозами Моля. Порушення продукції ліпідів МЗ призводить до прискореного випаровування водної фази, підвищення осмолярності та зменшення стабільності СП. Порушення структури чи витончення ліпідного шару СП супроводжується появою неприємних суб'єктивних відчуттів і скарг навіть за умови нормальної сльозопродукції. Це спостерігається при запальних захворюваннях краю повік, носінні контактних лінз, після рефракційних операцій тощо.

Своєю чергою, водно-муциновий шар продукується слізними залозами, кон'юнктивою та МЗ. Цей шар містить солі та білки (лізоцим, лактоферин, сурфактантий білок D), а також фактори росту (епідермальний, гепатоцитарний), які відіграють значну роль у захисті епітелію. При вододефіцитному сухому оці відзначається зниження рівнів слізних пептидів, зокрема лізоциму та лактоферину, що підвищує схильність ока до інфікування. Муцини являють собою гліковані глікопротеїни, котрі складають внутрішній, прилеглий до епітелію шар СП. Наразі виділено 2 типи муцинів: гель-утворювальні (MUC 5AC, MUC 5B, MUC 7) і трансмембранні (MUC 1, MUC 4, MUC 16). Гель-утворювальні муцини забезпечують взаємозв'язок між апікальною частиною епітеліальних клітин і СП, зволожують поверхню ока, запобігають потраплянню сторонніх тіл і мікроорганізмів. Трансмембранні муцини беруть участь у формуванні глікокаліксу та розподілі гель-утворювальних муцинів поверхнею епітелію.

Порушення функціонування СП є надзвичайно різноманітними й можуть бути пов'язані з будь-яким із таких механізмів, як розлади продукції СР та її розподілу поверхнею очного яблука, зміни структури кожного шару СР, зміни швидкості випаровування та відтоку сльози з кон'юнктивальної порожнини, порушення іннервації структур поверхні ока.

Перший етап лікування ХСО включає дотримання правильного харчування, корекцію несприятливих чинників довкілля, гігієну повік, теплі компреси, сльозозамінники, виключення медикаментів, здатних несприятливо впливати на сльозопродукцію. На наступному етапі додаються гелі та мазі, що призначаються на ніч, антибактеріальні засоби, кортикостероїди, імуномодулювальні препарати (передусім циклоспорин А – ЦсА), ω-3 поліненасичені жирні кислоти (ω-3 ПНЖК), автосироватка, оклюзія слізних точок. Додатково для корекції функції МЗ застосовуються терапія пульсуючим світлом, лікування демодекозу, сухе тепло, системні антибіотики. Подальше лікування передбачає призначення пероральних стимуляторів секреції, терапевтичних контактних лінз, хірургічних втручань. Загалом основа лікування ХСО – це протизапальні препарати, що розривають хибне коло патогенезу захворювання й інгібують продукцію прозапальних цитокінів і металопротеїназ.

Діагностика та лікування ХСО були також висвітлені у виступі **керівника Київського міського офтальмологічного центру, професора кафедри хірургічних хвороб № 2 Київського медичного університету, доктора медичних наук Наталії Миколаївни Веселовської**.

ХСО зумовлює різке погіршення якості життя, оскільки певні погодні явища, прийом ліків і робота за комп'ютером можуть спричинити такі симптоми, як печіння та біль у очах. ХСО поділяють на 2 основні типи: вододефіцитний (з ознаками зменшення об'єму СР) і з підвищеним випаровуванням (з ознаками дефіциту ліпідів СП).

До причин ХСО належать вік; робота за комп'ютером; вплив сухого кондиціонованого повітря, вітру, міського смогу, пилу, тютюнового диму; носіння контактних лінз; підвищене надходження до організму жирів; лазерна корекція зору; гормональні зміни (насамперед під час менопаузи); застосування консервантних крапель і деяких системних медикаментів (β-блокатори, пероральні контрацептиви, антигістамінні, сечогінні, антидепресанти); певні хвороби.

ХСО є наслідком самопідсилювального циклу нестабільності СП, гіперосмолярності та запалення ПО. За відсутності адекватного лікування тяжкість захворювання може зростати, крім того, формується несприйнятливість лікування з незворотними змінами ока.

У ході діагностики ХСО визначають товщину слізного меніска, час розриву СП, величину ліпідного шару СР, кількість і стан МЗ, стан краю повік і кон'юнктиви. Першим кроком терапевтичного алгоритму виступають штучні сльози, котрі являють собою гіпотонічні чи ізотонічні буферні сольові розчини з електролітами, сурфактантами та в'язкісними речовинами. Сльозозамінники можуть містити гіалуронову кислоту, поліетиленгліколь, целюлозу, карбомер, повідон. Функціями штучних сліз є формування змазки між верхньою повікою та ПО, стабілізація СП, зменшення оптичних аберацій, підвищення якості зору, забезпечення псевдопротизапального ефекту.

Клінічні дослідження встановили ефективність імуномодулювальних цитостатичних очних крапель із протизапальним ефектом у зменшенні вираженості симптомів ХСО та зафарбовування рогівки порівняно з монотерапією лубрикантами. Саме така терапія дає змогу розірвати хибне коло пошкодження та запалення ПО. Так, ЦсА впливає безпосередньо на імунозапальну патофізіологію ХСО й покращує як суб'єктивні, так і об'єктивні показники хворих. Рекомендації DEWS II вказують на необхідність застосування ЦсА при ХСО ≥2 ступеня тяжкості. Рекомендована тривалість лікування становить 6 міс, оскільки результати дії препарату виявляються досить повільно. ЦсА характеризується прийнятним профілем безпеки та переносимості. Найчастішими небажаними явищами при застосуванні крапель ЦсА є біль у місці застосування, подразнення, еритема, гіперемія. Проте здебільшого ці явища не впливали на якість життя й минали з часом. ЦсА у формі катіонної наноемульсії може мати перевагу перед аніонними формами за рахунок тривалого й рівномірного зчеплення позитивно заряджених молекул катіонної добавки з негативно зарядженою ПО. Об'єднаний аналіз досліджень SANSIKA

та SICCANOVE виявив, що катіонна емульсія (КЕ) 0,1% ЦсА в більшості підгруп пацієнтів забезпечує стійкий і достовірний сприятливий вплив на якість поверхні рогівки. Крім того, через 6 міс застосування ЦсА достовірно знижує експресію антигенів системи HLA-DR порівняно з катіонною основою без діючої речовини, що демонструє виразну протизапальну дію.

Професор Н.М. Веселовська підсумувала, що розуміння запальної патофізіології ХСО відкрило нові можливості для терапевтичних втручань, а алгоритм лікування змінився від простого застосування сльозозамінників до диференційованого багатокрокового підходу.

Завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков продовжив тему ЦсА, висвітливши еволюційний шлях препаратів для лікування ХСО.

Це захворювання є одною з провідних причин відвідування офтальмолога. Особливу занепокоєність викликає збільшення поширеності ХСО серед дітей і молоді, що становить 10-12%. Патогенетичні компоненти ХСО добре відомі – це запалення, гіперосмолярність і нестабільність СП, а також асоційоване з ними ушкодження ПО.

Ведення пацієнта з ХСО передбачає низку поступових етапів, першим з яких є навчальні заходи, модифікація способу життя та корекція довкілля, гігієна повік, застосування сльозозамінників. На наступному етапі приєднуються рецептурні медикаменти: місцеві антибіотики, кортикостероїди та їх комбінації, нестероїдні імуномодулювальні засоби (ЦсА), пероральні макроліди чи тетрациклінові антибіотики.

Застосування штучних сліз зазвичай сприяє зменшенню вираженості симптомів ХСО, особливо легкої тяжкості. Проте вагомим недоліком цього методу лікування є значне вимивання, що перешкоджає повноцінній реалізації ефекту засобу. При інстиляції в глибокі тканини ока потрапляє близько 5% діючої речовини. Глибокому проникненню перешкоджають численні фактори (колообіг СР, дренаж через носослізний канал, посилене кліпання). Унаслідок цього традиційні очні краплі характеризуються надзвичайно низькою біодоступністю в оці, тому «адресна доставка» діючої речовини є основною проблемою офтальмофармакології.

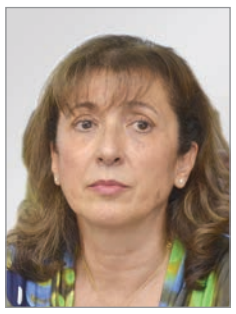
Технологія створення КЕ була розроблена в 1990-х рр. у Hebrew University of Jerusalem професором Simon Benta та колегами; первинною метою цієї розробки було покращення абсорбції деяких офтальмологічних препаратів. Принцип методу полягає в електростатичному притяганні позитивно заряджених частинок емульсії та негативно зарядженої ПО.

КЕ на основі унікальної технології Novasorb являє собою наноемульсію, характеристики текучості якої відповідають характеристикам води. КЕ Катіонорм («Сантен», Японія) є оптимальним засобом для усунення проявів ХСО за рахунок відновлення ліпідного шару та поповнення водно-муцинового. Катіонорм, який містить водний складник, масляне ядро та катіонову добавку, впливає на всі три компоненти СП: ліпіди (поповнює дефіцит, зменшує випаровування, стабілізує СП), муцини (зменшує тертя під час кліпання, забезпечує біоадгезію, чинить протекторний вплив на ПО) та водний компонент (зволожує, забезпечує осмопротекцію й осмокорекцію).

Отже, перевагами Катіонорму є електростатичне притягання до ПО, збільшена тривалість контакту з поверхнею ока (відповідно, менша кількість інстиляцій), зростання абсорбції та біодоступності ліпофільних молекул, комфорт і безпека в застосуванні, відсутність консервантів. Нормалізуючи осмолярність СП, Катіонорм розриває хибне коло ХСО та сприяє відновленню нормального стану ПО.

Професор офтальмології Margarita Calonge (Інститут прикладної офтальмобіології Університету м. Вальядолід, Іспанія) розповіла про деталі сучасного підходу до протизапального лікування при ХСО.

Незалежно від типу ХСО, наріжним каменем захворювання є запалення, тому його усунення є першочерговою задачею лікаря. З цією метою застосовуються



протизапальні агенти (топічні стероїди, пероральні тетрациклини, пероральний/топічний азитроміцин), але для всіх них застосування при ХСО є так званим off-label, тобто не вказано в офіційних інструкціях. Своєю чергою, топічний імуномодулятор ЦсА має ХСО серед показань до застосування й у вигляді 0,1% КЕ схвалений у більшості країн Європи. Дослідження SANSIKA та SICCANOVE показали ефективність ЦсА в усуненні запалення ПО та ліквідації поверхневого точкового кератиту, у зв'язку з чим у рекомендаціях DEWS II його віднесено до засобів для лікування помірно тяжкої та тяжкої ХСО.

Однією з проблем у застосуванні ЦсА є печіння в оці, котре відчувають деякі пацієнти, проте досвід щодо цього побічного ефекту в минулому не означає, що він виникатиме завжди. Для покращення переносимості слід відповідним чином підготувати ПО, що зменшить ризик самовільного припинення лікування. Для такої підготовки застосовуються безконсервантні штучні сльози (4-8 р/добу), гігієна повік (2 р/добу), іноді – топічні кортикостероїди. Короткотривале застосування останніх дає змогу покращити переносимість ЦсА, пришвидшити усунення симптомів ХСО, зменшити вираженість об'єктивних ознак захворювання. Кортикостероїди необхідно застосовувати приблизно впродовж 2 тиж, далі – поступово знизити дозу та відмінити. Якщо ж переносимість ЦсА залишається незадовільною, варто спробувати змінити час інстиляції та призначити сльозозамінник до та після закрапування ЦсА. Проте впродовж 30 хв до та після інстиляцій ЦсА не слід закрапувати будь-які інші препарати, в тому числі штучні сльози. Якщо на ніч застосовується топічна мазь, ЦсА необхідно закрапати щонайменше на 1 год раніше. У разі припинення лікування ЦсА варто дещо інтенсифікувати інші терапевтичні заходи, а при погіршенні стану негайно повернутися до застосування цього засобу.

Наприкінці виступу професор M. Calonge зробила такі висновки: 1) лікування ХСО має бути чітко направлене на патофізіологію захворювання; 2) протизапальну терапію слід починати рано, коли лише зволоження вже недостатньо; 3) кортикостероїди прийнятні тільки для короткотривалого застосування; 4) лікування ЦсА має бути довготривалим; 5) важливими компонентами терапії ХСО виступають зволоження та гігієна повік.

Голова Казахстанського товариства офтальмологів, кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Уріх привернув увагу слухачів до модифікації способу життя та супутньої терапії ХСО. Одним із перших кроків у вирішенні проблеми ХСО є вплив на довкілля. Цей етап передбачає усунення чи мінімізацію чинників, здатних сприяти висушуванню та запаленню ока (створення зволоженого середовища життя та роботи, періодичні паузи в читанні та роботі за комп'ютером, розташування відеодисплеїв на невеликій висоті з метою зменшення відкривання ока, уникнення впливу сигаретного диму та сухого кондиціонованого повітря, лікування лагофтальму, що виникає під час сну).

Надалі можуть застосовуватися такі методи, як розміщення в кон'юнктивальному склепінні гідроксипропілцелюлози, встановлення оклюдерів слізних точок, призначення стимуляторів секреції та біологічних замінників сльози (автологічна сироватка), макролідів, тетрациклінів тощо.

Так, автологічна сироватка підтримує морфологію та проліферацію епітелію ПО, а також містить низку природних протизапальних компонентів. Однак практичні проблеми лікування цим методом включають складний процес приготування та труднощі в досягненні стерильності та стабільності розчину. Тетрациклінові антибіотики рекомендовані для лікування мейбоміїтів, які часто супроводжують або навіть спричиняють ХСО. Ці препарати продемонстрували свою ефективність також у лікуванні розацеа та хронічних блефаритів. Рекомендовано застосовувати низькі дози тетрациклінів протягом 6-12 тиж. Макроліди також здатні покращувати функцію МЗ, нормалізувати ліпідний профіль їх секрету, зменшувати бактеріальне обсіменіння країв повік. Недоліком є те, що доступність місцевих форм азитроміцину за межами США вкрай невисока, до того ж підтвердження ефективності методу потребує більшої кількості досліджень.

Незамінними для гомеостазу ПО є ω-3 ПНЖК, які гальмують продукцію прозапальних ейкозаноїдів і покращують стан ока. Утім, добавки цих кислот потребують ретельнішого вивчення.

Одною з останніх інновацій у терапії ХСО є назальні стимулятори секреції, перевага яких полягає в тому, що пацієнт може самостійно контролювати силу та частоту застосування. У проведених дослідженнях такі стимулятори продемонстрували значне збільшення виділення СР, за складом ідентичної натуральній. Наразі очікуються дані стосовно ефективності назальних стимуляторів секреції сльози при ХСО.

Професор кафедри оториноларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ірина Миколаївна Безкоровайна охарактеризувала нові погляди на ХСО.

ХСО, також відома під назвою «сухий кератокон'юнктивіт», вважається локальним автоімунним захворюванням, яке виникає внаслідок дисбалансу між захисними імунорегуляторними та протизапальними силами ПО. Для діагностики мають значення характерні клінічні симптоми, а також виявлення порушень у різних ланках механізму продукції та відведення СР. Метою первинного обстеження, що проводиться виключно офтальмологом із застосуванням спеціальних тестів, є з'ясування причин сухості ока.

Лікування ХСО може включати заміщення СР (водні, ліпідні та біологічні зволожувальні засоби), збереження СР (оклюзія слізних канальців, окуляри з вологою камерою, лікувальні склеральні лінзи), стимуляція утворення СР (місцеві та системні засоби, що посилюють секрецію; назальна нейростимуляція).

Головна причина ХСО – хронічне імуноопосередковане запалення ПО та слізних залоз, що підтверджується зростанням у цих хворих рівнів прозапальних цитокінів і посиленою інфільтрацією ПО Т-лімфоцитами.

ЦсА виступає потужним імунодепресантом, який інгібує активацію Т-лімфоцитів, пригнічуючи імунну реакцію. При ХСО ЦсА прицільно впливає на хронічне запалення ПО, що виступає основною причиною патологічних змін у оці. Застосування препарату Ікервис упродовж 6 міс дає змогу знизити оцінку забарвлення рогівки флуоресцеїном із 4,0 до 2,2, а впродовж 12 міс – до 1,7 (Leonardi et al., 2016; Baudouin et al., 2017).

Препарат Ікервис («Сантен», Японія) являє собою КЕ ЦсА, в яку для оптимізації біодоступності включено цеталконію хлорид. Останній характеризується високою ліпофільністю, значною електростатичною силою й украй низькою водорозчинністю. Мінімальна концентрація цеталконію хлориду (0,00005%) у водній фазі емульсії мінімізує потенційний токсичний вплив на клітинні мембрани епітелію ПО.

Отже, Ікервис («Сантен», Японія) є новим сучасним препаратом для лікування ХСО з важливими перевагами перед іншими циклоспоринами, що забезпечуються способом доставки діючої речовини до місця ураження.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Сравнение эффективности силиконовых гидрогелевых бандажных контактных линз Samfilcon A и Lotrafilcon B: уменьшение послеоперационной боли и ускорение реэпителизации после фоторефрактивной кератэктомии

Целью данного исследования было оценить эффективность бандажных контактных линз Samfilcon A и Lotrafilcon B после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК).

Методы. В этом исследовании пациентам после двусторонней ФРК был назначен подбор линз Lotrafilcon B и линз Samfilcon A. Пациенты были обследованы в день операции и в 1-й, 2-й и 3-й дни после операции. Для оценки размера эпителиального дефекта в послеоперационном периоде была выполнена щелевая биомикроскопия. Субъективная оценка боли и визуальных симптомов проводилась в 1-й, 2-й и 3-й послеоперационные дни.

Результат. Был проведен анализ 68 глаз 34 пациентов, которые соответствовали критериям и которым проводилась ФРК с целью коррекции миопии/астигматизма от легкой до умеренной степени тяжести. В 1-й и 2-й послеоперационные дни боль и повышенное слезоотделение были значительно меньше у пациентов, использовавших линзы Samfilcon A ($p<0,001$ для всех), а в 3-е послеоперационные сутки различия не были значительными ($p=0,414$ и $p=0,180$ соответственно). Также не отмечалось значительного различия между двумя линзами в отношении уровней фотофобии. Разница в размере дефекта эпителия была статистически ниже в глазах с линзой Samfilcon A по сравнению с Lotrafilcon B в 1-й день (16,89 против 21,07 мм^2; $p=0,003$) и 2-й день (1,49 против 2,46 мм^2; $p<0,001$). Разница не была значимой на 3-й день (0,05 против 0,05 мм^2; $p=1000$).

Выводы. Линзы Samfilcon A превосходят линзы Lotrafilcon B в эффективности уменьшения послеоперационной боли и ускорения повторной эпителизации.

Yuksel E. et al. Comparison of Samfilcon A and Lotrafilcon B silicone hydrogel bandage contact lenses in reducing postoperative pain and accelerating re-epithelialization after photorefractive keratectomy. Int Ophthalmol. 2019.

Селективная лазерная трабекулопластика при эксфолиативной глаукоме с предшествующей аргон-лазерной трабекулопластикой

Целью данного исследования было изучить эффективность селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) при эксфолиативной глаукоме и предшествующей аргон-лазерной трабекулопластикой (АЛТ) в анамнезе.

Методы. Одноцентровое исследование, включающее 47 пациентов (47 глаз) с не поддающейся контролю эксфолиативной глаукомой. Основным критерием оценки было снижение внутриглазного давления (ВГД) через 3 и 9 мес после СЛТ. Успешное лечение определялось снижением ВГД на 20% и 2 мм рт. ст. (<12 мм рт. ст.), 3 мм рт. ст. (12-16 мм рт. ст.) или 4 мм рт. ст. (>16 мм рт. ст.) в зависимости от исходного ВГД.

Результаты. Возраст пациентов составил 79,3±7,6 года (среднее значение ± стандартное отклонение): 15 мужчин и 32 женщины. Среднее ВГД до СЛТ составляло 15,6±5,1 мм рт. ст. (в диапазоне 9-28), а среднее количество применяемых препаратов для лечения глаукомы – 2,0±1,2. Средний интервал между предшествующими АЛТ и СЛТ составил 44,0±36,9 (диапазон 11-137) мес. После СЛТ среднее изменение ВГД составило -2,7±4,2 мм рт. ст. (-14,8±23,5%) через 3 мес и -2,8±3,5 мм рт. ст. (-16,3±19,4%) через 9 мес. ВГД до СЛТ коррелировало с уменьшением ВГД через 3 мес ($r=0,530$, $p<0,001$) и через 9 мес ($r=0,432$, $p=0,007$). Общий показатель успешности лечения составил 50% за 3 мес и 42% за 9 мес. Как через 3, так и через 9 мес успех лечения оценивался для пациентов, у которых предоперационное ВГД составляло 18 мм рт. ст. и выше. Эффект снижения ВГД после СЛТ не коррелировал с количеством применяемых препаратов для лечения глаукомы, возрастом, полом или применением ингибиторов простагландина. Ни послеоперационный иридоциклит, ни другие неблагоприятные эффекты не были зарегистрированы во время наблюдения.

Выводы. Селективная лазерная трабекулопластика является безопасным и эффективным методом нормализации ВГД при эксфолиативной глаукоме, особенно при ВГД до СЛТ более 18 мм рт. ст.

Ilveskoski L. et al. Selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma eyes with prior argon laser trabeculoplasty. Acta Ophthalmol. 2019.

Внутриглазной путь введения комплексов хлорамфеникола с сульфобутиловым эфир-β-циклодекстрином: увеличенное время воздействия и повышенная биодоступность в конъюнктивальном мешке

Обычные глазные капли с хлорамфениколом широко используются в качестве противоинфекционных препаратов при остром бактериальном конъюнктивите. Однако терапевтический эффект ограничен недостаточной концентрацией препарата в конъюнктивальном мешке.

Цель этого исследования заключалась в разработке новых глазных капель с биодоступностью, увеличенной путем повышения растворимости и уменьшения прохождения через роговицу.

Методы. Хлорамфеникол (CHL) объединялся с сульфобутиловым эфир-β-циклодекстрином (SBE-β-CD) методом лиофильной сушки. Глазные капли, содержащие комплексы CHL/SBE-β-CD, изготовляли и оценивали в рамках исследований *in vitro* и *in vivo*.

Выводы. Образование включения CHL/SBE-β-CD было подтверждено методами дифракционного рентгеновского анализа, ядерно-магнитного резонанса и электронной микрофотографии. Растворимость CHL в воде была значительно увеличена, и проникновение лекарственного средства через роговицу после введения было ингибировано. Для соединения CHL/SBE-β-CD было характерно пролонгированное высвобождение. Кинетическое исследование элиминации слезной жидкости показало, что глазные капли CHL/SBE-β-CD имели более длительное время воздействия и значительно увеличивали концентрацию хлорамфеникола в конъюнктивальном мешке. Кроме того, было показано, что глазные капли CHL/SBE-β-CD не имеют раздражающего действия.

Выводы. Включения SBE-β-CD представляют собой альтернативную стратегию введения в конъюнктивальный мешок плохо растворимых в воде препаратов.

Xu Y. et al. Chloramphenicol/sulfobutyl ether-β-cyclodextrin complexes in an ophthalmic delivery system: prolonged residence time and enhanced bioavailability in the conjunctival sac. Expert Opin Drug Deliv. 2019.

Мейбография и объемная оптическая когерентная томография роговицы для количественной оценки повреждения глазных структур у детей с блефарокератоконъюнктивитом

Целью данного исследования было оценить эффективность бесконтактной инфракрасной мейбографии и оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего сегмента глаза для обнаружения мейбомиевых желез (МЖ) и изменений роговицы у детей с блефарокератоконъюнктивитом (БКК).

Методы. Были получены инфракрасные мейбографические изображения верхних и нижних век и ОКТ переднего сегмента. Оценивались количество протоков МЖ, полное/частичное «выпадение» МЖ, измеренный общий объем роговицы и дифференциальный объем роговицы на квадрант, а также центральная толщина роговицы.

Результаты. В исследовании принимали участие 63 ребенка: 31 – с БКК и 32 – без воспаления поверхности глаза. Средний возраст в группе БКК составлял 10,6 (7,2-13,9) года, в контрольной группе – 11,4 (9,5-13,8) года. Шкалы Лайкерта и для мейбографии, и для ОКТ указывали на отсутствие дискомфорта. Показатели мейбографии для верхних и нижних век, а также общие показатели мейбографии были значительно выше у детей с БКК, чем у контрольной группы. Показатели полного и частичного выпадения МЖ также были значительно выше у детей с БКК, чем у здоровых добровольцев. Не было статистически значимой разницы между показателями мейбографии ни для верхних и нижних век, ни для полного/частичного выпадения МЖ. Объем роговицы в верхнем квадранте был значительно больше у детей с БКК, чем в контрольной группе, тогда как объем роговицы в носовом и нижнем квадрантах был значительно меньше.

Выводы. Технологии бесконтактной визуализации объективно демонстрируют повреждение МЖ и вторичные изменения объема роговицы при БКК. Данные методы хорошо переносятся детьми с воспалением поверхности глаза легкой/умеренной степени и помогают выявлять изменения без необходимости выворота верхнего века. Эти данные могут быть полезны как для дальнейших исследований, так и для клинической практики.

Al-Hayouti H. et al. Meibography and corneal volume optical coherence tomography to quantify damage to ocular structures in children with blepharokeratoconjunctivitis. Acta Ophthalmol. 2019.

Внутривенное введение простагландина E1 при острой окклюзии центральной артерии сетчатки

Целью данного исследования было оценить эффективность инфузии системного простагландина E1 (PGE1) в течение первых 24 ч при острой окклюзии центральной артерии сетчатки (CRAO).

Методы. Максимальная острота зрения с коррекцией (BCVA) была проанализирована у 6 пациентов (6 глаз) (средний возраст – 69,33 года) с острым CRAO. Всем пациентам проводили внутривенную инфузию PGE1 два раза в день по 40 мкг. Терапия продолжалась до тех пор, пока у пациента больше не наблюдалось улучшение остроты зрения в течение 24 ч.

Результаты. Среднее время достижения эффекта составило 8,33 ч (диапазон: от 2 до 12 ч). BCVA при последнем посещении через 1 мес после достижения первоначального эффекта составила 1,48 ($p=0,025$). У всех пациентов наблюдалось улучшение зрения. Системных побочных эффектов не выявлено.

Выводы. Внутривенная инфузия PGE1 приводила к значительному улучшению зрения у пациентов с острым CRAO и хорошо переносилась при небольшом количестве побочных эффектов.

Malbin B. et al. Intravenous Prostaglandin E1 Infusion for Acute Central Retinal Artery Occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2019.

Изучение хориокапиллярного кровотока у пациентов с миопией

Целью данного исследования была оценка хориокапиллярного кровотока у пациентов с миопией при использовании оптической когерентной томографии-ангиографии.

Методы. В исследование были включены 78 близоруких участников и 79 участников контрольной группы соответствующего возраста. При этом близорукость определялась как сферическая эквивалентная рефракция (SER) между -1 и -6 D. Количественные измерения хориокапилляров были оценены с использованием Avanti RTVue XR с AngioVue. Толщина сосудистой оболочки оценивалась с использованием однострочного расширенного сканирования с высоким разрешением того же устройства.

Результаты. Толщина сосудистой оболочки глаза положительно коррелировала с SER и отрицательно – с осевой длиной глазного яблока (AL). Субфовеальный хориокапиллярный кровоток не показал какой-либо значимой корреляции с каким-либо из параметров SER, AL или толщиной сосудистой оболочки ($p=0,798$, $p=0,269$ и $p=0,820$ соответственно). Средняя скорость потока в группе с миопией существенно не отличался от средней скорости потока в группе контроля ($p=0,266$).

Выводы. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что хориокапиллярный кровоток сохраняется на постоянном уровне с увеличением физиологической миопии.

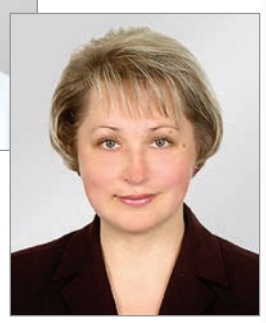
Scherm P. et al. Choriocapillary Blood Flow in Myopic Subjects Measured With OCT Angiography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

О.П. Вітовська, д.м.н., професор, **Н.О. Пічкур, Т.В. Сковпень, Л.О. Лисиця**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мукополісахаридози: очні прояви

О.П. Вітовська



Н.О. Пічкур

За даними світової літератури, близько 5% новонароджених з'являються на світ із тією чи іншою генетичною патологією, яка в 60% випадків скорочує тривалість життя і в 70% – зменшує репродуктивні можливості [1]. Спадкові хвороби органа зору є причиною сліпоти приблизно в 42-84% випадків і, незважаючи на невелику поширеність, посідають важливе місце в ланці охорони здоров'я, оскільки є основним чинником інвалідизації дитячого населення [2].

Медична генетика, що вивчає етіологію, патогенез, клінічні прояви спадкової патології та забезпечує розробку методів профілактики і лікування спадкових захворювань, та медико-генетичне консультування є важливими складовими сучасної офтальмології, адже саме вони в подальшому мають забезпечити покращення якості життя маленьких пацієнтів. Основними напрямами офтальмогенетики є вивчення генетично зумовленої патології органа зору – як ізольованої, так і в складі синдромів; визначення тактики адекватного комплексного терапевтичного та хірургічного лікування генетичної патології органа зору; визначення можливого методу генетичного прогнозування, виявлення членів сімей із доклінічною стадією захворювання; формування, ведення реєстру сімей зі спадковими очними захворюваннями та їх спостереження; розробка науково-практичних програм, інформаційного забезпечення, рекомендацій щодо ранньої діагностики та профілактики, патогенетично орієнтованої терапії та можливого хірургічного лікування спадкових захворювань органа зору; підготовка сімейних лікарів, офтальмологів, медичних генетиків і підвищення їх кваліфікації [2].

Серед генетичних захворювань, при яких уражається орган зору, важливе місце належить хворобам накопичення. На сьогодні зареєстровано понад 40 таких захворювань. Особливе значення з-поміж них мають мукополісахаридози (МПС), оскільки майже при кожному з 9 типів МПС зустрічаються ті чи інші зміни з боку ока.

Глобальна поширеність МПС становить 1 випадок на 162 тис. новонароджених. За даними національних общин хворих на МПС, усього у світі на цю патологію страждає близько 1500 людей. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, захворюваність на МПС у різних країнах варіює від 1:15 000 (у Чехії) до 1:156 000 (у Німеччині). Так, за даними літератури, в Австрії цей показник дорівнює 1:78 000 новонароджених; у Франції – 1:80 000; в Австралії – 1:136 000; у Нідерландах – 1:149 000, у Великій Британії – 1:150 000 [18]. На жаль, у доступних літературних джерелах даних щодо захворюваності на МПС в Україні немає.

МПС уперше були описані C. Hunter у 1917 р. Автор спостерігав двох братів віком 8 і 10 років з порушенням опорно-рухового апарату, гепато-, сплено- і кардіомегалією, а також зі зниженням інтелекту. У 1919 р. G. Gurler описала ідентичну, але більш тяжку клінічну картину захворювання двох хлопчиків, які не були родичами. Ця патологія увійшла в літературу під назвою «мукополісахаридози» у 1952 р. завдяки дослідженням G. Brante, який виділив у печінці хворих фракцію, що містила гексозамін й уронову кислоту. У подальшому було встановлено, що ці речовини є глікозаміногліканами.

МПС – група спадкових хвороб сполучної тканини, спричинених порушенням обміну глікозаміногліканів (кислих мукополісахаридів) у результаті генетично зумовленої неповноцінності ферментів, що беруть участь у їх розщепленні. Успадковується хвороба за аутосомно-домінантним типом. При МПС уражається система лізосомальних ферментів, що беруть участь у катаболізмі глікозаміногліканів. Таким чином, у результаті ферментативної недостатності останні накопичуються в органах і тканинах.

Глікозаміноглікани можна виявити в багатьох органах і тканинах. Так, хондроїтинсульфат і кератансульфат є компонентами хрящової, кісткової тканини, а також тканин ока; дерматансульфат типовий для шкіри та клапанів серця; гепарансульфат є компонентом мембран нервових клітин і тканин мозку. Моніторинг накопичення глікозаміногліканів дозволяє встановити і відслідкувати клінічні прояви МПС.

За сучасною класифікацією, виокремлюють 9 типів МПС, кожен з яких зумовлений дефіцитом специфічного ферменту, що бере участь у послідовному розщепленні певного глікозаміноглікану (хондроїтин-, дерматан-, гепаран- і кератансульфатів):

- МПС типу I (синдром Гурлер) – дефект ферменту альфа-L-ідуронідази;
- МПС типу I (синдром Гурлер-Шейе) – дефект ферменту альфа-L-ідуронідази;
- МПС типу I (синдром Шейе) – дефект ферменту альфа-L-ідуронідази;
- МПС типу II (синдром Хантера) – дефект ферменту ідуронат-2-сульфатази;
- МПС типу III (синдром Санфіліппо) – дефект 4 ензимів;
- МПС типу IV (синдром Моркіо) – дефект ферменту N-ацетил-галактозамін-6-сульфатази;
- МПС типу VI (синдром Марото-Ламі) – дефект ферменту арилсульфатази B;
- МПС типу VII (синдром Слая) – дефект ферменту бета-глюкуронідази;
- МПС типу IX – дефект ферменту гіалуронідази [3].

Діагностика МПС є важливою на ранніх етапах захворювання, оскільки дає можливість своєчасно розпочати замісне лікування й адекватну симптоматичну терапію, а отже, продовжити повноцінне життя пацієнтів. У багатьох хворих МПС тривалий час залишається недіагностованим, що призводить до поступового розвитку необоротних патологічних змін в організмі, а в подальшому – до передчасної смерті. Більшість таких дітей при народженні не відрізняються від здорових, але в міру прогресування захворювання мультисистемні ураження даються взнаки. Найчастіше уражаються нервова, серцево-судинна, гепато-лієнальна системи, кістково-хрящова тканина та орган зору.

Причиною пізньої діагностики МПС найчастіше є значне різноманіття проявів патології та низька обізнаність медичних працівників. Пацієнти можуть тривалий час спостерігатись у ревматолога, невролога, кардіолога, залишаючись без остаточного діагнозу [4]. Зміни органа зору в таких пацієнтів найчастіше спостерігаються вже на початку захворювання в результаті накопичення глікозаміногліканів у тканинах ока.

За даними літератури, мембранозв'язувальні вакуолі, в яких розміщені глікозаміноглікани, були знайдені практично в усіх тканинах ока, що й забезпечило значну кількість очних проявів [5]. З-поміж останніх до основних відносяться помутніння рогівки, офтальмогіпертензія, глаукома, дистрофія сітківки, атрофія та набряк зорового нерва (табл. 1.) [5, 6]. Крім того, може спостерігатися прогресування псевдоекзофтальму через мілку орбіту, гіпертелоризм, косоокість, гіперметропію й астигматизм [7].

Розглянемо основні очні прояви МПС. Помутніння рогівки найчастіше виникає при МПС типів I, VI, VII [5], найбільш виражене в пацієнтів із МПС типу VI (рис. 1). Причина – структурні зміни кератоцитів і колагенових волокон строми рогівки через накопичення в них глікозаміногліканів внутрішньо та позаклітинно [7, 8]. На ранніх етапах помутніння рогівки може мати безсимптомний перебіг або ж хворі можуть скаржитися на підвищену світлобоязнь [9]. Цей стан найчастіше має тенденцію до прогресування з поступовим погіршенням гостроти зору, що може призвести до слабкозорості чи сліпоти, особливо при помутнінні в оптичній зоні рогівки [10].

Внутрішньоочна гіпертензія та глаукома в основному виявляються в пацієнтів із МПС типів I та VI. Найчастіше виникають вторинно в результаті відносного звуження кута передньої камери чи погіршенні відтоку через обструкцію трабекулярної системи [11]. Клінічні прояви є характерними відповідно до типу глаукоми і характеризуються розширенням екскавації, підвищенням внутрішньоочного тиску та звуженням поля зору. У разі пізньої діагностики необоротно призводять до сліпоти.

Дегенерація сітківки частіше спостерігається при МПС типів I-IV. Причиною її розвитку є відкладання глікозаміногліканів у пігментному епітелії сітківки та фоторецепторах, що в подальшому призводить до прогресуючої втрати останніх, розвитку дегенеративних змін сітківки та атрофії зорового нерва [12]. На ранніх етапах пацієнти можуть скаржитися на погіршення зору в темряві (гемералопія) [5]. Потім виникають звуження полів зору до трубчастого та втрата центрального зору. Дегенерація сітківки прогресує повільно, при цьому час початку патологічних змін залежить від тяжкості фенотипу [13].

Набряк диска зорового нерва й атрофія зорового нерва найчастіше мають місце при МПС типів I і VI [12]. Унаслідок відкладання глікозаміногліканів у твердій мозковій оболонці та склері спостерігається потовщення субарахноїдального простору, що призводить до стискання зорового нерва та в подальшому сприяє розвитку його набряку і вторинної атрофії [12, 14, 20]. Набряк диска зорового нерва може також виникнути через підвищення внутрішньочерепного тиску [14]. Можливий й інший варіант розвитку атрофії, що виникає при безпосередньому відкладанні глікозаміногліканів у гангліозних клітинах і призводить до дегенерації нейронів. Атрофія зорового нерва спричиняє зниження контрастної чутливості, звуження полів зору, а в перспективі – втрату зору.

Офтальмологічні прояви досить часто виникають на ранніх етапах розвитку МПС [12]. Такі симптоми, як світлобоязнь, куряча сліпота (гемералопія), помутніння рогівки, псевдоекзофтальм, косоокість і зниження зору, досить легко можуть бути виявлені лікарями загальної практики шляхом огляду, опитування пацієнта чи його батьків. Тож за наявності нетипового зовнішнього вигляду і вище перерахованих симптомів лікар загальної практики має направити пацієнта з метою подальшого обстеження до генетика, педіатра й офтальмолога (табл. 2).

Необхідно відмітити, що обстеження таких пацієнтів може бути ускладнене через соціальні причини, як-от розлади інтелекту, що погіршує контакт з пацієнтом; небажання останнього співпрацювати тощо. На якість діагностики захворювання, безумовно, впливають і медичні причини. Так, при ураженні рогівки огляд може ускладнюватися світлобоязню [15]; помутніння рогівки може погіршувати візуалізацію очного дна, що ускладнює моніторинг набряку зорового нерва, атрофії зорового нерва, дегенерації сітківки; тяжкі помутніння рогівки та її потовщення можуть перешкоджати коректній оцінці кута передньої камери та внутрішньоочного тиску; також існують труднощі диференційної діагностики змін поля зору, пов'язаних із глаукомою та дегенеративними змінами сітківки [5, 16, 19]. Усе це необхідно враховувати при огляді пацієнтів.

Таблиця 1. **Офтальмологічні зміни в разі МПС**

Тип МПС	Ураження рогівки	Ретинопатії	Глаукома	Зміни зорового нерва
I (синдром Гурлер)	+++	++	++	++
I (синдром Гурлер-Шейе)	++	++	++	++
I (синдром Шейе)	+	++	+	+
II (синдром Хантера)	+	++	+	++
III (синдром Санфіліппо) A-B-C-D	+	+++	+	+
IV (синром Моркіо)	+	++	+	+
VI (синдром Марото-Ламі)	+++	Невідомо	++	++
VII (синдром Слая)	++	Невідомо	Невідомо	Невідомо

Таблиця 2. **Перелік обов'язкових і додаткових методів обстеження дітей з МПС**

Обов'язкові	Додаткові
Визначення гостроти зору з корекцією	Визначення товщини рогівки
Визначення бінокулярності зору	ОСТ
Біомікроскопія Вимір внутрішньоочного тиску	Конфокальна мікроскопія
Визначення реакції зіниці на світло	Визначення контрастної чутливості
Дослідження кольорового зору	ПЗВ
Поле зору	Тест Ширмера
Визначення рефракції після циклоплегії	Викликані потенціали
Огляд очного дна	Електроретинографія

Висновки

Скринінг і рання діагностика МПС є надзвичайно важливими з погляду профілактики інвалідності. Зважаючи на частоту офтальмологічних проявів МПС, необхідно вдосконалити програму підготовки спеціалістів охорони здоров'я загальної мережі (дільничних терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини) та спеціалізованих закладів охорони здоров'я (офтальмологічної служби, лікарів-спеціалістів) з питань скринінгу, діагностики і лікування МПС, диспансеризації та реабілітації хворих на МПС.

Список літератури знаходиться в редакції.

В.А. Васюта, д.м.н., відділ нейроофтальмології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Основні клінічні аспекти використання препарату Офтаксантин в офтальмології

В.А. Васюта

Стрімкий ритм життя сучасної людини, яка постійно перебуває під впливом психологічних навантажень, шкідливих звичок та забруднювачів довкілля, негативно позначається на одній із найважливіших функцій людського організму – на зорі. Статистика повідомляє: кількість людей із порушенням зору неухильно зростає. У світі майже 285 млн осіб страждають від порушень зору, з них 45 млн сліпі і 240 млн мають серйозні офтальмологічні проблеми. Незважаючи на безумовні успіхи в розвитку офтальмології, частота й тяжкість патології органа зору в цілому не виявляють тенденції до покращання. Водночас, за оцінками експертів ВООЗ, 80% випадків погіршання зору можна запобігти або вони є виліковними [5].

Офтальмологічні захворювання мають багатофакторну природу. Доведено, що на рівень поширеності захворювань органа зору впливають екзогенні (економічні, антропо-екологічні, організаційні) та ендогенні (популяційно-генетичні) чинники. Багато захворювань, які колись асоціювалися з літнім віком, сьогодні діагностують у доволі молодому, працездатному віці. Це, звичайно, дуже обмежує можливості людини і знижують якість їхнього життя. Свої негативні корективи в структуру захворюваності вносять екологічні чинники, нераціональне харчування, професійна патологія, пов'язана з зоровим навантаженням. Його постійне збільшення на тлі погіршання екологічних та ергономічних умов підвищує ризик передчасного старіння очей [3]. Людське око чутливе до багатьох несприятливих факторів довкілля, які можуть стати тригерами розвитку низки тяжких офтальмологічних захворювань.

Сітківка належить до тканин із високою чутливістю до окисного пошкодження. Це пояснюється тим, що на око постійно впливають світлові промені, сфокусовані кришталиком. Під впливом несприятливих екзогенних та ендогенних факторів відбувається активація вільнорадикальних реакцій з утворенням великої кількості вільних радикалів, які призводять до пошкодження клітинних мембран і порушення метаболічних процесів у клітинах ока. Крім того, сітківка значно васкуляризована, у ній присутні фотосенсибілізуючі сполуки й висока концентрація субстратів окислення. Унаслідок цього в сітківці легко утворюється активна форма кисню, так званий синглетний кисень, який, своєю чергою, може генерувати появу нових вільних радикалів. Негативно впливати на сітківку може й світло. Пошкоджуюча дія залежить від довжини хвилі, інтенсивності та тривалості дії. Найбільш небезпечним є червоне (700 нм) та блакитне (500 нм) світло [6].

В офтальмології давно відомі активні профілактичні та лікувальні властивості антиоксидантів (АО). Вітамін Е, бета-каротин, лютеїн та зеаксантин широко застосовуються вже багато років. Більшість АО здатні взаємодіяти із синглетним киснем і повертати його в початковий стан [1, 2]. Відома значуща роль АО як оптичних фільтрів – вони селективно адсорбують частину світла в діапазоні 400-500 нм і тим самим знижують ступінь пошкодження сітківки [4]. Крім того, у низці досліджень було показано, що АО беруть участь у процесі клітинного росту і диференціації, взаємодії нейронів та глії, транспорті метаболітів та електролітів, сприяють утилізації кисню тканинами сітківки [22]. Усі ці позитивні властивості АО сприяють сповільненню старіння органу зору в цілому. Тому такі АО, як вітаміни А, Е, С, каротиноїди (лікопен, зеаксантин, лютеїн), називають протекторами фотохімічного пошкодження органа зору [7, 9]. Дослідження профілактичного й лікувального потенціалу АО продовжуються.

Особливе місце серед АО займає астаксантин. Уперше на позитивний вплив цієї сполуки на орган зору науковці звернули увагу ще в минулому столітті [15]. Подальші численні дослідження лише підтвердили та розширили основні профілактичні й лікувальні ефекти астаксантину. Звертає на себе увагу той факт, що астаксантин у 14 разів потужніший за вітамін Е, у 54 рази – за бета-каротин, у 65 разів – за вітамін С [8].

Астаксантин продемонстрував потужні ефекти гасіння синглетного кисню, поглинання радикалів, інгібування перекисного окислення ліпідів. Активність астаксантину за цими захисними механізмами приблизно в 10 разів сильніша за таку інших тестованих каротиноїдів, а саме зеаксантину, лютеїну, тунаксантину, кантаксаксантину та бета-каротину, і в 100 разів – ніж в α-токоферолу [16]. Результати елімінації синглетного кисню показали, що астаксантин у 550 разів ефективніший за вітамін Е, у 11 разів – за бета-каротин, у 2,75 разу – за лютеїн [16].

Є ціла низка відмінностей між астаксантином та іншими АО. У нього відсутні прооксидантні властивості. Відомо, що частина АО за певних умов може перетворюватися на окислювачі, такої негативної властивості немає тільки в астаксантину. Він здатен долати гематоенцефалічний та гематоретінальний бар'єри, діє як потужний протектор сітківки [8], активніше потрапляючи в кровоток та досягаючи судин ока.

Астаксантину також притаманна здатність покращувати капілярний кровоток. Дослідження Saito і співавт. (2012) виявило збільшення об'єму та швидкості кровотоку в судинній оболонці ока. Ці дані, звичайно, розширюють можливості використання цього АО в лікуванні багатьох офтальмологічних захворювань, зокрема вікової дегенерації макули, діабетичної ретинопатії, ангіопатії сітківки різного ґенезу [20].

Слід також звернути увагу на протизапальну дію астаксантину, який пригнічує медіатори запалення оксиду азоту, простагландину Е2 та фактору некрозу пухлини альфа, а також три інші маркери запалення: інтерлейкін 1В, фермент циклооксигенази-2 та ядерний фактор «каппа-В» [13].

Наразі проводиться декілька додаткових доклінічних досліджень в експерименті, в яких виявлено низку важливих ефектів астаксантину: запобігання розвитку катаракти [14], пригнічення оксидативного стресу з можливістю застосування для лікування діабетичної ретинопатії [10], захист від світло-індукованого ураження сітківки [17].

Сьогодні в Україні широко використовується препарат Офтаксантин (виробництва ТОВ «Валартін Фарма», Україна), до складу якого входить 10% комплекс астаксантину – 40 мг, а також антиоксиданти – α-токоферол та аскорбінова кислота. Офтаксантин рекомендований як додаткове джерело астаксантину, вітамінів С, Е для:

- запобігання втомі очей, відчуттю сухості та іншим симптомам астенопії під час тривалої роботи з комп'ютером, носіння контактних лінз;
- поліпшення кровообігу в органі зору;
- профілактики помутніння кришталика, вікової далекозорості;
- запобігання офтальмологічним ускладненням у хворих на цукровий діабет.

Неконтрольоване використання відеодисплейних терміналів призвело до того, що в офтальмологів збільшилася кількість пацієнтів із підвищеною втомлюваністю, сухістю очей, дискомфортом, офтальмалгіями. Це пов'язано з порушенням злагодженої роботи акомодаційної та бінокулярної систем ока внаслідок їх перевтоми через надмірне зорове навантаження. Тривала робота за комп'ютером, звичка до частого використання смартфонів спричинюють значне перенапруження очних м'язів. Експертною радою з акомодації та рефракції сформульовано визначення поняття астенопії (від грецьк. asthees – слабкий, ops – око) – функціональне порушення зору з характерними симптомами, які ускладнюють або роблять неможливим виконання зорової роботи. Астенопія є актуальною проблемою сьогодення, адже вона погіршує якість життя мільйонів людей, часто – молодих. Іноді скарги пацієнтів виходять за межі традиційної офтальмології і потребують кваліфікованого огляду лікарів інших спеціальностей (неврологів, психологів).

З-поміж ознак астенопії розрізняють суб'єктивні (очні, загальні, психоемоційні) та об'єктивні (рефракційні порушення, погіршання акомодаційної функції, синдром сухого ока, функціональні порушення центральної нервової системи – ЦНС) скарги.

Серед очних скарг превалюють: почервоніння очей, печія, часте моргання, сльозостояння, фотофобія, відчуття тяжкості, болі в очах і періорбітальній ділянці, стороннього тіла, піску в очах. Важливими є також затуманення, важкість при фокусуванні, уповільнене перефокусування при переводі погляду з ближніх об'єктів на дальні та навпаки, труднощі при виборі відстані з найбільш чітким зором при роботі, диплопія, викривлення зображення [1]. Найчастішими загальними скаргами є головний біль різного характеру та інтенсивності, що часто змушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою до неврологів, нейрохірургів, сімейних лікарів [1, 11]. Головний біль при патології органа зору спостерігається нерідко. У Міжнародній класифікації головного болю (International classification of headache disorders, 3rd edition, beta version) навіть виділено окремий підрозділ 11.3 «Головний біль, пов'язаний із патологією очей» [11].

До об'єктивних скарг належать також функціональні порушення ЦНС. Серед психоемоційних симптомів зазначають швидку втомлюваність, синдром емоційного вигорання, роздратованість, іпохондрію. Поширеною складовою астенопії є синдром сухого ока, який часто стає причиною розвитку хронічного болю в оці, так званого DELP синдрому – dry eye like pain [19].

У численних дослідженнях доведено значущу ефективність астаксантину, речовини, що є компонентом Офтаксантину, саме в профілактиці та лікуванні астенопічного синдрому [8, 12, 18, 23]. Застосування цієї речовини в дозі 6 мг на добу протягом 6 тиж може зменшити біль в очах, сухість, втому та помутніння зору [8]. K. Shiratori та співавт. (2015) виявили позитивний вплив на резерви акомодації вже через 4 тиж після початку лікування [21]. Особливо необхідно зазначити дію активних компонентів Офтаксантину на основні параметри акомодаційної здатності – запас відносної та об'єм абсолютної акомодації [18, 21]. Покращуються об'єктивні показники і знижується інтенсивність суб'єктивних астенопічних скарг.

Можливість проникати крізь гематоенцефалічний та гематоофтальмічний бар'єри та активізувати кровоток дає можливість здійснювати не лише місцевий, але й загальний позитивний вплив на організм, запобігаючи розвитку церебральної ішемії [8, 20].

Таким чином, Офтаксантин – оптимальний комплекс астаксантину та вітамінів Е та С для підтримки функції зору – є одним із найпотужніших АО, який використовується сьогодні в офтальмології для профілактики цілої низки офтальмологічних захворювань, покращання очного кровотоку, захисту сітківки від негативного впливу світла та фотохімічного пошкодження, зменшення проявів астенопічного синдрому та запобігання передчасному старінню органа зору.

Список літератури знаходиться в редакції.

ОФТАКСАНТИН

АСТАКСАНТИН-4МГ, ТОКОФЕРОЛ,
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА

- ПОКРАЩЕННЯ КРОВООБІГУ В ОРГАНІ ЗОРУ
- ПРОФІЛАКТИКА ЗМІНИ ПРОЗОРОСТІ КРИШТАЛИКА ТА ВІКОВОЇ ДАЛЕКОЗОРОСТІ
- ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Капсули Офтаксантин №60. Склад: 1 капсула містить: *активний інгредієнт* 10%-ий комплекс астаксантину - 40мг (астаксантин - 4 мг); антиоксиданти: α-токоферол, аскорбінову кислоту та інші допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** Офтаксантин рекомендований як додаткове джерело природного антиоксиданту – астаксантину (каротиноїду) та вітаміну С і вітаміну Е з метою: запобігання втомі очей, відчуття сухості та стороннього тіла в очах ;під час тривалої роботи за комп'ютером, перегляду телевізора, читанні, використанні контактних лінз; покращення кровообігу в органі зору; профілактики зміни прозорості кришталика; профілактики вікової далекозорості; попередження прогресування ускладнень у хворих на цукровий діабет; захисту організму від негативного впливу вільних радикалів; відновлення після офтальмологічних операцій. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим – вживати по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому жировмісної їжі, запиваючи 1\2 склянки чистої води. Тривалість застосування визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; вагітність та період лактації. Не є лікарським засобом! Висновок: ТУ У 10.8-38466809-004:2017 **Виробник:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08130, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів та для друку в спеціалізованих медичних виданнях. Перед призначенням продукту, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом маркування від виробника.

Valartin pharma | Valeo artis
Мистецтво творити здоров´я

www.valartin.com

Офтальмологічні захворювання в практиці сімейного лікаря: невідкладні стани, червоне око, підбір контактної корекції зору

Хвороби органа зору є надзвичайно поширеними. Пацієнти з такими патологічними станами часто звертаються не до вузькоспеціалізованого офтальмолога, а до лікаря загальної практики. Так, у Великій Британії офтальмологічні хвороби є причиною до 5% усіх звернень до сімейного лікаря (Kilduff C., Lois C., 2016). Це свідчить про необхідність високої кваліфікації лікарів первинної ланки з питань офтальмології, якій часто приділяється недостатньо уваги під час навчання зазначеного контингенту медиків (Shuttleworth G.N., Marsh G.W., 1997).

Опитування продемонстрували, що 96% лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) не проходять післядипломного навчання з питань офтальмології і не почуваються впевнено під час обстеження ока (Kilduff C., Lois C., 2016). Зіставлення діагнозів, встановлених одним і тим же пацієнтам сімейним лікарем та офтальмологом, показало, що лікарі загальної практики часто гіпердіагностують кон'юнктивіт і катаракту (Dart J.K., 1986). J.H. Sheldrick і співавт. (1992) виявили розбіжності діагнозів у 42% випадків, утім, переважна більшість помилок були незначними і не мали суттєвої загрози для пацієнта.

Ключовими принципами успішного лікування офтальмопатології сімейними лікарями є розпізнання так званих червоних прапорців, тобто симптомів небезпечних захворювань; співпраця з місцевими оптометристами; застосування клінічних рекомендацій; направлення до офтальмолога в разі потреби (Robinson A., 2017). Генеральна медична рада Великої Британії вказує, що лікар ЗПСМ має проводити первинне обстеження всіх пацієнтів із хворобами ока; розпізнавати та лікувати найпоширеніші офтальмологічні захворювання; розуміти важливість скринінгу діабетичної ретинопатії та проводити регулярні обстеження з метою попередження втрати зору; вчасно направляти хворих до вузького спеціаліста (Royal College of General Practitioners, 2010).

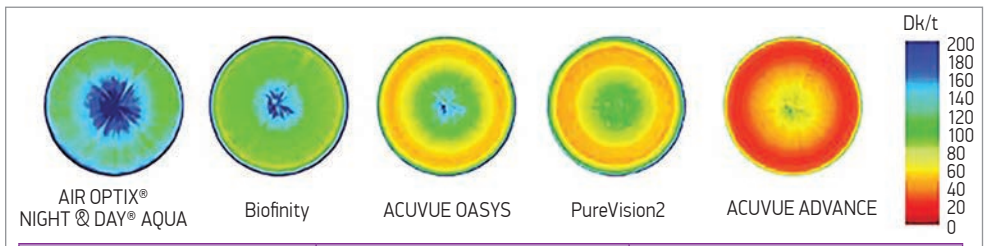
Невідкладної консультації офтальмолога потребують пацієнти з такими симптомами:

- раптова поява мушок, тіней чи світлих плям у полі зору, фотопсії, нечіткість зору, адже це можливі ознаки відшарування сітківки, яке за відсутності лікування може призвести до сліпоти;
- аномальні зіничні реакції (можуть бути свідченням гострої глаукоми чи переднього увеїту);
- помірний або сильний біль чи фотофобія (можуть свідчити про гострий увеїт, виразку рогівки, менінгіт, пошкодження або інфекційне ураження ока);
- виражене почервоніння одного ока (зазвичай чим більш виражене почервоніння, тим серйозніша причина);
- знижена гострота зору (може свідчити про макулярну дегенерацію, глаукому, катаракту, діабетичну ретинопатію, неврит зорового нерва, відшарування сітківки);
- втрата периферійного зору (може свідчити про глаукому, оклюзію судин чи відшарування сітківки);
- поява веселкового обрамлення чи свічення навколо джерел світла (може бути симптомом набряку рогівки чи катаракти);
- наявність стороннього тіла чи пенетруюче ушкодження ока.

В офтальмології є кілька невідкладних станів, які можуть загрожувати зору, а іноді навіть життю пацієнта. До них належать ендофтальміт, гігантоклітинний артеріїт, гострий напад глаукоми, целюліт орбіти (передусім у дітей), виразки рогівки, параліч окуломоторного нерва, синдром Горнера з больовими синдромом, розриви та відшарування рогівки. Якщо на момент звернення або виклику пацієнт вже повністю втратив зір на одне око, імовірно, зробити нічого не вдасться, але слід пам'ятати про профілактичне лікування для другого ока у випадках гігантоклітинного артеріїту та гострого нападу глаукоми із закриттям кута передньої камери. Пацієнта похилого віку із раптовою втратою зору та головним болем слід вважати хворим на гігантоклітинний артеріїт, поки не доведено інший діагноз (Page C., Gruener A., 2012).

Частою причиною звернення пацієнта до лікаря є почервоніння ока. Характеристики різних причин червоного ока представлені в таблиці.

Тактика лікування червоного ока залежить від причини цього стану. Так, бактеріальний кон'юнктивіт підлягає лікуванню топічним антибіотиком (бажано у формі крапель, а не мазі); алергічний – топічним або пероральним антигістамінним засобом. Відкритокутова глаукома (різке підвищення внутрішньоочного тиску,



	Dk/t у центрі лінзи -3,00 діоптрії	Dk відповідно до даних виробника
AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA (Лотрафілкон А)	175	140
Biofinity (комфілкон А)	160	128
ACUVUE OASYS (сенофілкон А)	147	103
PureVision2 (балафілкон А)	130	91
ACUVUE ADVANCE (галіфілкон А)	86	60

Рис. 1. Профіль проникності кисню для різних лінз (сферична КЛ -3,00 діоптрії)

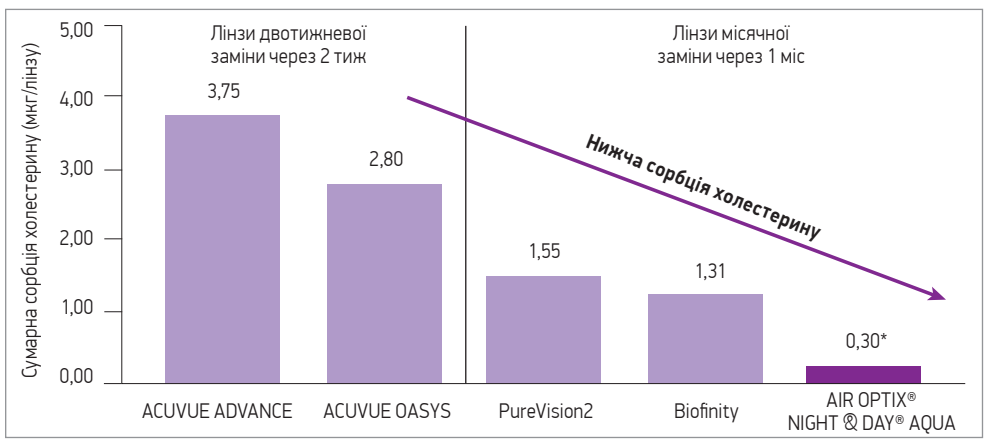


Рис. 2. Сорбція холестерину різними КЛ після їх носіння

Примітки: лінзи носилися щоденно протягом рекомендованого виробником періоду.
Для очистки та дезінфекції застосовувався розчин CLEAR CARE. Дані представлені у вигляді медіан.
** Усі відмінності між КЛ AIR OPTIX NIGHT & DAY AQUA та порівнюваними брендами статистично достовірні (p<0,0001).*

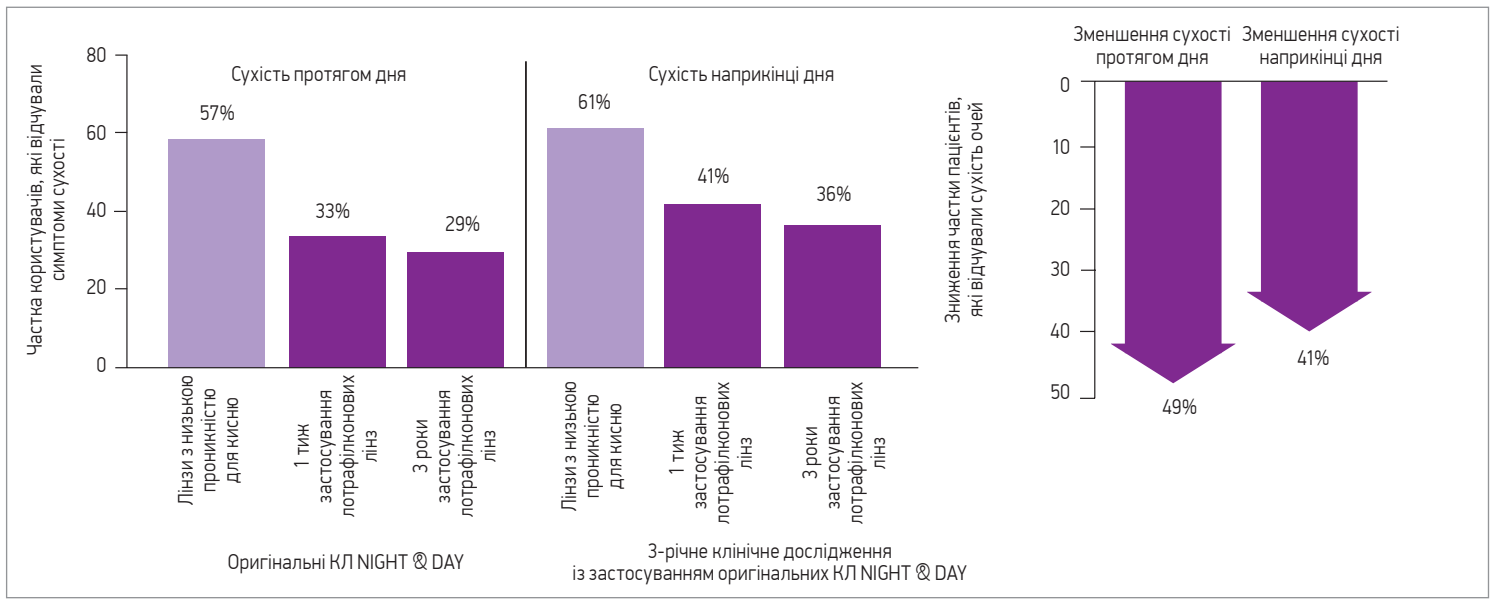


Рис. 3. Зниження відчуття сухості в оці при стартовому застосуванні лінз із низькою проникністю для кисню та через 36 міс після застосування лотрафілконових лінз

Таблиця. **Визначення причин червоного ока**

Характеристика	Кон'юнктивіт	Субкон'юнктивальний крововилив	Кератит	Увеїт	Глаукома	Склерит
Гіперемія	Дифузна	Дифузна	Дифузна	Дифузна	Дифузна	Фокальна або дифузна
Виділення	Так	Ні	Ні	Мінімальні	Ні	Ні
Стан зіниці	Неуражена	Неуражена	Звужена при вторинному увеїті, в інших випадках неуражена	Звужена, погано реагує на світло	Помірно розширена, не реагує на світло	Звужена при вторинному увеїті, в інших випадках неуражена
Гострота зору	Зазвичай без змін	Без змін	Помірно/сильно знижена	Незначно/помірно знижена	Сильно знижена	Може бути знижена
Біль в оці	Зазвичай відсутній	Зазвичай відсутній	Від помірного до сильного	Помірний	Від помірного до сильного (часто з головними болями та блюванням)	Від помірного до сильного
Стан рогівки	Чиста	Чиста	Замутнена	Може бути замутнена	Замутнена	Іноді периферійна непрозорість
Поширеність	Дуже часто	Часто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто

асоційоване з обструкцією кута передньої камери) є невідкладним станом, що може спричинити сліпоту, тому негайно вимагає огляду офтальмолога та надання невідкладної допомоги. У разі субкон'юнктивального крововиливу без травми в анамнезі лікування не потрібне, однак штучні сльози можуть забезпечити полегшення.

Базисними засобами в лікуванні офтальмологічних хвороб є чотири основні групи топічних препаратів: кортикостероїди, антибіотики, антиглаукомні засоби (препарати для зниження внутрішньоочного тиску), сльозозамінники. Ознайомлення з основними представниками цих груп здатне суттєво допомогти лікарю ЗПСМ у щоденній роботі (Page C., Gruener A., 2012).

Що стосується зниження гостроти зору, то сучасним способом її корекції є застосування контактних лінз (КЛ). Аналіз відповідей 742 учасників опитування віком 18-57 років виявив, що 53,21% респондентів отримали інформацію про КЛ від свого оптометриста чи офтальмолога, 40,65% – від лікаря первинної ланки, 5,32% – із мережевих джерел. На основі цих статистичних даних автори зробили висновок, що лікарі ЗПСМ відіграють важливу роль у просвітницькій діяльності з питань контактної корекції зору (Wang M. et al., 2016).

П'ятнадцять років тому лікарі та пацієнти дізналися про продукцію компанії «Алкон» (Бельгія), яка й досі посідає провідне місце в галузі офтальмологічного лікування. Пропонуємо корисну інформацію про КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA (компанія Алкон»,) у форматі «запитання – відповідь».

? Для чого призначають КЛ?

КЛ накладаються на рогівку та коригують зір, змінюючи фокусування світлових променів на сітківці. Є КЛ і для корекції міопії (короткозорості), і для корекції гіперопії (далекозорості). Залежно від характеристик лінзи можна носити протягом дня, протягом доби, є навіть моделі, які передбачають до 30 ночей безперервного носіння (AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA).

? Які основні характеристики КЛ AIR OPTIX ® NIGHT & DAY® AQUA?

Ці КЛ виконані із силікон-гідрогелевого матеріалу Лотрафілкон А, який характеризується високою стійкістю до пошкоджень і відмінною повітропроникністю (рис. 1). Уміст води в складі лінзи становить 24%; діаметр – 13,8 мм; кривизна основи – 8,4 мм або 8,6 мм. Спектр оптичної сили лінз представлений у діапазоні від +6,00 до -8,00 діоптрій з кроком по 0,25 діоптрії та від -8,00 до -10,00 з кроком по 0,5 діоптрії.

? Які переваги КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA?

Ці лінзи створені для тривалого носіння (навіть під час сну) і схвалені Управлінням з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для носіння впродовж дня та тривалого носіння (до 30 днів та ночей). М'які КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA пропускають більше кисню, ніж будь-які інші м'які КЛ (показник проникності для кисню становить 175 Dk/t). Технологія SmartShield®, яка застосовується у виробництві цих лінз, дозволяє створити на їхній поверхні ультратонкий захисний шар, який перешкоджає накопиченню відкладень, що можуть подразнювати око. На відміну від інших силікон-гідрогелевих м'яких КЛ, лінзи AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA не відштовхують воду, тому їхня поверхня залишається змоченою впродовж усього дня.

? Чи можна спати в КЛ?

Деякі КЛ не розраховані на безперервне носіння протягом дня та ночі, натомість інші передбачають можливість носіння впродовж 6 діб. Лінзи AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA схвалені для безперервного носіння до 30 ночей. Для оптимальної контактної корекції обов'язково слід розпитати пацієнта, чи спить він у КЛ.

? Чи всі пацієнти можуть носити КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA впродовж 30 діб?

Не кожен пацієнт може носити ці лінзи протягом зазначеного виробником максимального терміну. Близько 80% користувачів можуть носити їх упродовж тривалого часу, дві третини – протягом усього місяця відповідно до інструкції. Залежно від індивідуальних потреб та особливостей лікар може рекомендувати носити лінзи протягом меншого періоду. Після знімання лінз слід дозволити очам відпочити і не вдягати КЛ щонайменше на одну ніч. Після кожного знімання необхідно очистити та продезінфікувати лінзи. Зберігати їх слід в спеціальному розчині.

? Чому важливо обирати саме AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA, якщо пацієнт хоче не знімати лінзи на час сну?

Звичайні м'які КЛ не пропускають достатньої кількості кисню через лінзу, що збільшує ризик низки хвороб органа зору, зокрема інфекційних процесів, при тривалому носінні. Поверхня деяких КЛ пошкоджується при використанні, внаслідок чого на лінзі легко накопичуються пил, бруд і ліпіди. Ці накопичення подразнюють поверхню ока, спричиняючи відчуття сухості та дискомфорту. КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA були створені з високим рівнем проникності для кисню та стійкістю до нашарування відкладень (рис. 2). Такі характеристики дозволяють безперервно носити ці КЛ до 30 днів і ночей.

? Якими є побічні ефекти носіння КЛ?

Одна з поширених скарг – відчуття дискомфорту та сухості в оці. Низький кут змочуваності забезпечує КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA постійне зволоження, а користувачам – комфорт у носінні. Дослідження показали, що носіння цих КЛ супроводжується зниженням частки пацієнтів, які відчувають сухість в оці, в порівнянні з відповідним показником для інших лінз із низькою проникністю для кисню (рис. 3).

? Як слід доглядати за КЛ AIR OPTIX® NIGHT & DAY® AQUA?

Ці лінзи не потребують щоденної очистки чи дезінфекції протягом 30 днів безперервного носіння. Однак, якщо пацієнт їх знімає, очистка та дезінфекція необхідні. З цією метою рекомендовано застосовувати багатофункціональний розчин OPTI-FREE® Puremoist®. При використанні КЛ дуже важливо ретельно дотримуватися порад лікаря щодо їх носіння, заміни та догляду.

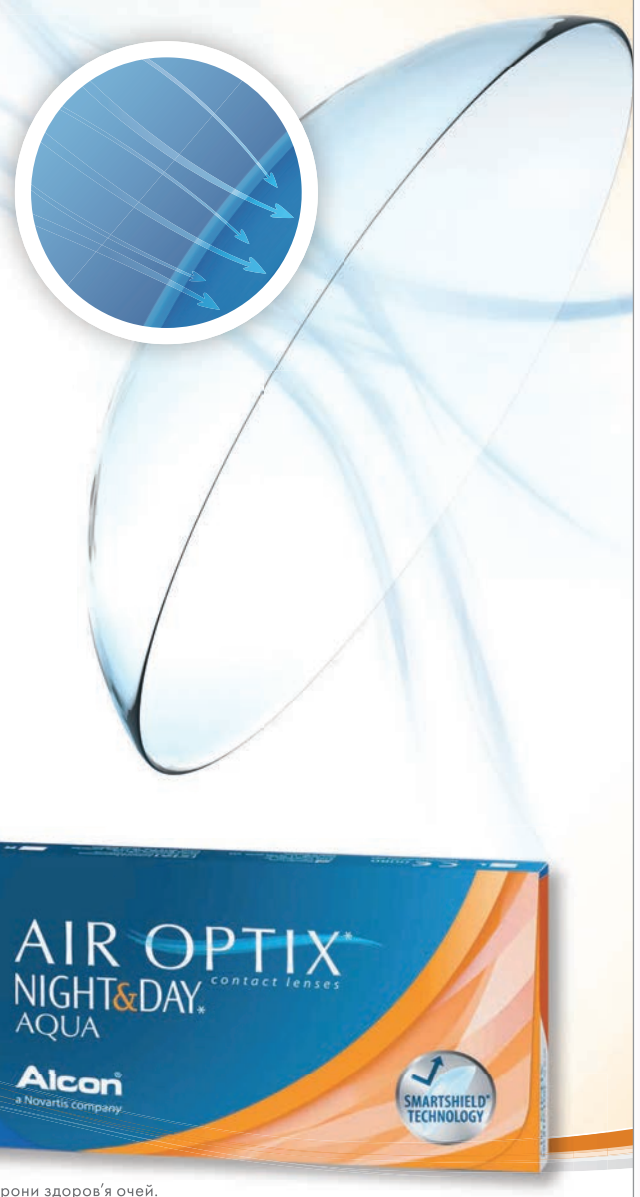
Підготувала ***Лариса Стрільчук***

САМЕ ТОМУ ДЕНЬ ПОЧИНАЄТЬСЯ ТА ЗАКІНЧУЄТЬСЯ З КОМФОРТОМ

ВИСОКА КИСНЕПРОНИКНІСТЬ[1]*
Контактні лінзи AIR OPTIX® NIGHT DAY® AQUA забезпечують високий коефіцієнт передачі кисню серед усіх досутпних м'яких контактних лінз[1]* для свіжого та здорового вигляду очей.

ОБРОБКА ПОВЕРХНІ
Технологія обробки поверхні SmartShield™ допомагає зберігати зволоженність та протидіє накопиченню відкладень - для комфорту день за днем.

ДО 30 НОЧЕЙ БЕЗПЕРЕРВНОГО КОРИСТУВАННЯ**
Контактні лінзи AIR OPTIX® NIGHT DAY® AQUA затверджені для користування до 30 ночей безперервно щодня**.



*Висока киснепроникінсть контактних лінз. Dk/t = 175 @ -3.DD.
Інші фактори можуть впливати на здоров'я очей.
** Подовжений режим користування до 30 ночей, якщо так було призначено спеціалістом з охорони здоров'я очей.

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я. Ця інформація підлягає демонстрації/передачі зареєстрованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках спеціалізованих семінарів, конгресів та симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Сертифікат відповідності UA.TR.101-15-2015. У випадку виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні виробів компанії Алкон просимо повідомити про це по тел.: +420775884204 або за електронною адресою : QA.Complaints@alcon.com
UA-AON-1900002

Посилання: 1. Based on the ratio of lens oxygen transmissibilities; Alcon data on file, 2009, 2010.

Alcon

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Santen *A Clear Vision For Life®**

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

Катионорм

- Катионная эмульсия для увлажнения глаз[4]
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы[1]
- Без консервантов[4]

МОЖНО ЗАКАПЫВАТЬ НА КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ[4]

Медицинское изделие

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

Окутиарз®

- Содержит гиалуроновую кислоту 0,15% **высокой** молекулярной массы[2]
- Без консервантов[2]

МОЖНО ЗАКАПЫВАТЬ НА КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ[2]

Медицинское изделие

УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ФТАГЕЛЬ®

- Для пролонгированного увлажнения, в т. ч. в ночное время[1, 3]
- Содержит высокую концентрацию карбомера 0,25%

Лекарственное средство

**Ясное зрение для жизни*

1. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. Клиническая офтальмология, 2018, № 1.
2. Инструкция по использованию средства медицинского назначения Окутиарз®.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®.
4. Инструкция по применению средства медицинского назначения Катионорм®.

Краткая инструкция по применению препарата Офтагель®. Категория отпуска: без рецепта. Р.с. МЗ Украины № UA/6605/01/01 от 12.06.2017. Показания: симптоматическое лечение сухого кератоконъюнктивита и синдрома сухого глаза. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Побочные реакции: сразу после закапывания может наблюдаться временная нечеткость зрения, незначительное жжение, кратковременное чувство покалывания или местное раздражение глаз. Были сообщения о боли в глазах, гиперемии, местных реакциях гиперчувствительности. Производитель: Сантен Ой/Santen Oy. Местонахождение производителя и его адрес ведения деятельности: Нииттихаанкату, 20, 33720 Тампере, Финляндия/Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland.

Этот материал не является рекламой лекарственного средства, содержит исключительно научную и медицинскую справочную информацию, предназначен для персонального использования и/или предоставлен по запросу. Перед назначением любого препарата, упомянутого в настоящем материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции изготовителя по применению препарата. SANTEN не рекомендует использовать продукты в целях, которые отличаются от описанных в инструкции по применению данной продукции. Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий. Изготовлен: август 2018. Годен до: август 2020.

Представительство «Сантен Ой» в Украине: 04050, Украина, г. Киев, ул. Пимоненко, 13, корпус 7В, оф. 15 www.santen.com

PP-DED-UA-0001

Сучасний погляд на менеджмент хвороби сухого ока та супровід глаукоми в катарактальній хірургії

За підсумками сателітного симпозіуму представництва Santen Oy в Україні «Довгострокові стратегічні підходи в лікуванні сухого ока» в рамках науково-практичної конференції «Рефракційний пленер'19», 17 жовтня, м. Київ

Програма міжнародної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів «Рефракційний пленер'19» включала секційні засідання, сателітні симпозіуми, тренінги. Актуальна тематика та високопрофесійні лектори заходу привернули значну увагу фахівців у галузі хвороб органа зору.

У ході сателітного симпозіуму фармацевтичної компанії Santen (Фінляндія) **професор Manfred Zierhut (Центр офтальмології університету м. Тюбінген, Німеччина)** охарактеризував роль запалення в патогенезі хвороби сухого ока (ХСО). На початку виступу доповідач нагадав учасникам заходу визначення ХСО. Відповідно до сучасних поглядів, ХСО є багатофакторним захворюванням поверхні ока (ПО), що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки (СП) та супроводжується симптомами з боку ока. Провідну етіологічну роль у разі ХСО відіграють нестабільність СП, гіперосмолярність сльози, запалення та пошкодження ПО, нейросенсорні розлади. Серед чинників, що сприяють розвитку ХСО, називають синдром Шегрена й інші аутоімунні захворювання, дисбаланс статевих стероїдних гормонів, дисфункцію мейбомієвих залоз, алергійні захворювання, прийом певних медикаментів (топічних і системних), носіння контактних лінз, надмірне обігрівання та кондиціонування приміщень, нейротрофічний дефіцит, вірусні та бактеріальні кон'юнктивіти, офтальмологічні оперативні втручання тощо. Під впливом низки цих факторів формується своєрідне хибне коло, що включає такі елементи, як втрата келихоподібних клітин, пошкодження ПО, зміни флори ПО та вивільнення бактеріальних токсинів, стимуляція нервів, гіперосмотичний стрес, запуск імунних процесів, зміна ліпідного складу СП. Слід зауважити, що основою цього хибного кола, безумовно, є запалення.

При першій зустрічі з асимптомним пацієнтом із ХСО слід перевірити наявність ознак цього захворювання і в разі виявлення схильності до ХСО, тобто за наявності ознак без суб'єктивних симптомів, призначити профілактичне лікування. Симптомні пацієнти також потребують ретельного обстеження з визначенням підтипу ХСО (з дефіцитом водянистого компонента, з посиленим випаровуванням, змішаний), хоча і зниження продукції слізної рідини, і підсилене її випаровування призводять до однакових наслідків: підвищення осмолярності, морфологічних і біохімічних змін епітелію рогівки, запалення.

При ХСО важливого значення набуває імунна відповідь, причому включається і вроджений, і набутий імунітет. Відповіді вродженого імунітету є швидкими та неспецифічними, натомість набутий імунітет розвивається повільно, є специфічним і супроводжується формуванням імунної пам'яті (Bron A.J. et al., 2017). Неспецифічні механізми захисту ока включають механічну протекцію (функціонування повік, вій, СП), toll-подібні та патерн-розпізнавальні рецептори мембрани, активність низки клітин (макрофаги, нейтрофіли, природні кілери, мастоцити, дендритні клітини), гуморальні чинники (ензими, система комплементу, цитокіни, хемокіни, фактори коагуляції тощо). Специфічні механізми захисту передбачають розвиток одного чи кількох із чотирьох основних типів імунної відповіді: I тип опосередкований імуноглобуліном E, а IV – Т-хелперами-1, -2 та -17. Розлади функціонування будь-якого із зазначених елементів захисту можуть посилити захворювання ПО.

Дуже важливим елементом патогенезу ХСО є гіперосмолярність. Посилене випаровування спричиняє стоншення СП і наростання її осмолярності. Нормальний рівень цього показника становить 302±9,7 мОсм/л. Місцеві коливання товщини СП та ділянки гіперосмолярності створюють передумови для формування локальних розривів СП. Гіперосмолярність призводить до руйнування клітин, а також до вивільнення протизапальних цитокінів і підвищення рівня матриксних металопротеїназ (ММП).

Встановлено, що рівень ММП-9 підвищується в слізній рідині пацієнтів з вододефіцитним ХСО й асоціюється з порушенням бар'єрної функції епітелію рогівки. Висока активність ММП-9 у сльозі тісно корелює зі збільшенням тяжкості симптомів, посиленням забарвлення рогівки та кон'юнктиви флуоресцеїном, зниженням гостроти зору, часткою аномального поверхневого епітелію рогівки (De Paiva C.S. et al., 2006; Chotikavanich C. et al., 2009; Markoulli M. et al., 2012). Нормальний рогівковий епітелій характеризується міцними щільними контактами між клітинами, які перешкоджають проникненню алергенів і патогенів. Дисфункцію епітелію рогівки можуть спричиняти віруси (Коксакі, респіраторно-синцитіальний, риновірус), забруднення повітря, куріння, впливи алергенів (Georas S.N., 2014).

ПО є місцем колонізації низки резидентних видів бактерій, які дуже слабко активують систему вродженого імунітету. Ці бактерії взаємодіють із муцинами СП, тому в разі зміни складу біоплівок ПО виникають і зміни СП. Найпоширенішими «мешканцями» ПО є коагулазонегативні стафілококи, пропіонібактерії, коринебактерії, золотистий стафілокок, мікрококи (Dong Q. et al., 2011). Слід зауважити, що нині фахівці можуть знати лише про наявність бактерій, які культивуються мікробіологічними методами, водночас усі віруси та бактерії, що не ростуть у штучних культурах, наразі залишаються невідомими. Несприятлива дія бактерій на ПО реалізується шляхом взаємодії з toll-подібними рецепторами, які відповідають за шаблони патоген-асоційованих молекулярних відповідей. На сьогодні відомо кілька типів toll-подібних рецепторів на мембрані клітин, і кожен із цих рецепторів зв'язується з певними білками. У разі контакту з патогеном toll-подібні рецептори запускають цитокінові та хемокінові каскади, і якщо організм здоровий, то вдається самотужки подолати інфекцію, а за наявності будь-яких порушень формується запальна реакція. При різних типах ХСО спрацьовують різні типи toll-подібних рецепторів. Так, у клітинах ПО пацієнтів із синдромом Шегрена підвищується експресія рецепторів 1, 2 та 4 типу, натомість за умов гіперосмотичного стану зростає експресія рецепторів 4 типу, але знижується експресія рецепторів 9 типу.

При ХСО в епітелії рогівки зростає кількість дендритних клітин, які реалізують антиген-презентуючі властивості, запускаючи Т-клітинну відповідь. Цікаво, що перенесення Т-лімфоцитів від мишей з експериментальною ХСО до здорових особин спричиняє в останніх втрату келихоподібних клітин, підсилення забарвлення рогівки, інфільтрацію кон'юнктиви CD4+-лімфоцитами, продукцію цитокінів. M. Stern і співавт. (2012) показали, що співвідношення субпопуляцій Т-клітин не відрізняється в пацієнтів із синдромом Шегрена та без нього. Таким чином, стрес будь-якої етіології внаслідок сухості й аномалії СП призводить до гіперосмолярності сльози, яка впливає на клітини ПО, активуючи специфічні сигнальні шляхи. Урешті-решт, до таких ланок патогенезу, як втрата гомеостазу СП, її нестабільність і гіперосмолярність, запалення та пошкодження, приєднуються нейросенсорні розлади. На завершення доповіді професор M. Zierhut ще раз наголосив, що наріжним каменем мультифакторіального та складного патогенезу ХСО виступає запалення ПО.

Ще один виступ **професора M. Zierhut** мав виключно практичне спрямування й стосувався ведення ХСО в клінічній практиці. Як відзначив доповідач, симптоми ХСО помірної тяжкості включають відчуття печіння в очах, утому очей увечері та виділення зранку, ускладнення процесу читання, періодичну сльозотечу, періодичне помірне свербіння та почервоніння. При першій зустрічі з пацієнтом, який скаржиться на печіння в очах, слід з'ясувати, коли виникають ці відчуття, яка робота чи активність їх спричиняє, а також який досвід попереднього лікування має цей хворий. Частою помилкою пацієнтів є заперечення ХСО на основі наявності сльозотечі, тому необхідно пояснити хворому, що надмірна продукція сліз – це своєрідна гіперкомпенсація постійної сухості ока.

Надзвичайно часто в практиці лікаря зустрічаються хворі з періодами сухого ока, у яких симптоми виникають лише при сильному робочому навантаженні (робота за комп'ютером протягом тривалого часу). Слід зауважити, що наявність сухого ока ускладнює роботу оптометриста, оскільки постійно міняється кут заломлення променів на ПО. З урахуванням цього професор M. Zierhut порекомендував перед підбором нових окулярів щокілька хвилин проводити інстиляції штучних сліз.

Нерідко пацієнти скаржаться на неефективність лікування препаратами штучних сліз, висловлюючи аргументи на кшталт: «Ці краплі неефективні», «Вони печуть і лише погіршують ситуацію», «Я спробував уже всі наявні штучні сльози», «Я не переношу таке лікування» і т. ін., або взагалі кажуть, що не мають часу застосовувати сльозозамінники. Також хворі іноді зауважують, що гігієна повік є неефективною і лише призводить до посилення болю. У таких випадках слід детально розпитати пацієнта, які саме штучні сльози він використовував, з якою кратністю, як довго і чому припинив. Однією з причин неефективності є недостатньо часте застосування. Також доцільним є запитання «Чому ви вирішили, що не переносите штучні сльози?». Лише симптом свербіння у відповідь на інстиляцію має бути сигналом для припинення використання певного виду штучних сліз, оскільки може свідчити про алергічну реакцію. Що стосується погіршення зору після інстиляції, то це є ознакою ХСО, а не непереносимості крапель. Чим довше зберігається погіршення чіткості зору після інстиляції, тим більшою є вираженість ХСО. Якщо пацієнт скаржиться на неефективність очищення повік, варто перевірити техніку виконання цієї процедури, попросивши хворого продемонструвати, як саме він це робить.

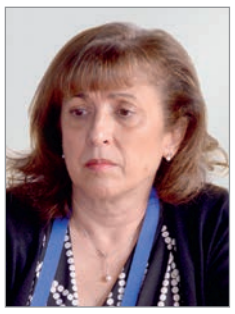
Однією з проблем діагностики ХСО є те, що цей патологічний стан легко варіює між станами компенсації та декомпенсації, і на момент огляду ХСО часто буває компенсованою. До того ж певні хвороби, в тому числі атопічний дерматит, розацеа, себорейна екзема, ревматична патологія, герпес- або аденовірусна інфекція, можуть бути асоційовані з ХСО, а відтак, утруднювати її діагностику. Крім того, до ХСО здатен призводити прийом певних препаратів або гормональні розлади (переважно в жінок).

У ході діагностичних обстежень слід обов'язково оглянути повіки та визначити їх стан, оцінити стан ока за тестом LIPCOF, тестом Шірмера, часом розриву СП. Після діагностики необхідно разом із пацієнтом встановити цілі лікування, наприклад збільшення часу перебування в стані компенсації, усунення симптомів.

При лікуванні ХСО помірної тяжкості базисним лікуванням є інстиляція штучних сліз, бажано гелеподібної форми і в тому числі вночі. Застосовувати ці засоби слід настільки часто, щоб чіткий зір відновлювався впродовж кількох секунд, особливо під час типової роботи, яка зумовлює симптоматику ХСО. Якщо штучні сльози доводиться застосовувати занадто часто, слід перейти до використання циклоспорину А (ЦсА), який зменшує потребу в сльозозамінниках і покращує стан СП.

Наприкінці доповіді професор M. Zierhut представив декілька своєрідних лайфхаків у застосуванні ЦсА. Так, у разі скарг на сильне печіння варто розпочинати лікування увечері (наприклад, застосовувати препарат Ікервис (фармацевтична компанія Santen) 1 раз на добу у вечірній час); за 5 хв до інстиляції ЦсА рекомендовані гелеподібні штучні сльози; через деякий час можна переходити до двократного застосування ЦсА, повільно зменшуючи використання гелевих сльозозамінників. Дослідження показують, що симптоматика печіння, відчуття стороннього тіла, болю та свербіння після інстиляції в око ЦсА при адаптації до впливу препарату поступово зникає. У зв'язку з імуномодулюючим впливом препарати ЦсА розкривають максимальну ефективність через 2-3 міс, а в деяких випадках – до півроку, тому в жодному разі не варто заміщувати штучні сльози препаратами ЦсА, треба додавати останній до сльозозамінників.

Підбиваючи підсумки, професор M. Zierhut підкреслив, що при ХСО надзвичайно важливо ретельно зібрати анамнез (передумови виникнення симптомів ХСО, досвід попереднього лікування), виявити асоційовані патологічні стани, поінформувати пацієнта про суть, можливості та цілі лікування цієї хвороби.



Професор Margarita Calonge (Інститут прикладної офтальмології університету м. Вальядолід, Іспанія) присвятила виступ новому підходу до досягнення ефективності лікування ХСО за допомогою застосування 0,1% ЦсА. Доповідач зауважила, що ХСО є захворюванням інтегрованої функціональної слізної одиниці, яка включає ПО (рогівку, кон'юнктиву, СП), слізні залози, нейрогормональну регулюючу систему. Підґрунтям патогенезу ХСО є імунне запалення та нейросенсорні розлади. Дисфункція СП у випадку ХСО із часом спричиняє появу симптомів та/або ознак сухого ока. ХСО – це не лише мала кількість слізної рідини, а і її незадовільна якість, яка перешкоджає виконанню функцій сльози.

Поширеність ХСО у світі варіює в межах 5-34%. Це захворювання характеризується надзвичайно вираженим негативним впливом на якість життя, оскільки погіршує

Продовження на стор. 38.

Сучасний погляд на менеджмент хвороби сухого ока та супровід глаукоми в катарактальній хірургії

За підсумками сателітного симпозіуму представництва Santen Oy в Україні «Довгострокові стратегічні підходи в лікуванні сухого ока» в рамках науково-практичної конференції «Рефракційний пленер'19», 17 жовтня, м. Київ

Продовження. Початок на стор. 37.

соціальні та фізичні функції, робочу продуктивність, здатність до виконання всіх тісно пов'язаних із функцією зору рутинних справ (читання, користування комп'ютером, водіння автомобіля). Окрім того, ХСО супроводжується значним фінансово-економічним навантаженням: лише прямі витрати на лікування цього стану у світі сягають 3,84 млрд доларів на рік. ХСО є найпоширенішим ускладненням рефрактерної хірургії, яке погіршує її результати. Крім суб'єктивного дискомфорту, ця хвороба супроводжується небезпечними для зорової функції ускладненнями, зокрема виразками рогівки з імовірним інфікуванням і перфораціями, а також виступає провідним фактором ризику трансплантації рогівки (Ya J. et al., 2011; Chan C. et al., 2015; Clegg J.P. et al., 2006; Williamson J.F. et al., 2014).

Дослідження J. Vehof і співавт. (2014) за участю жінок-близнюків дозволило точно з'ясувати фактори ризику ХСО, серед яких на першому місці стоїть генетична схильність. Поряд із цим імовірність розвитку ХСО підвищують старіння, перебування в постменопаузі, низькі рівні андрогенів; аутоімунна патологія (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), цукровий діабет, атопічні захворювання, мігрень, інсульти, артеріальна гіпертензія; довготривале щоденне користування сльозозамінниками та контактними лінзами; контакт із подразнювальними хімікатами; депресія; синдроми центральної сенситизації (тазовий біль, фіброміалгія, синдром подразненого кишечнику, синдром хронічного болю); робота за відеодисплеями; хронічні хвороби ПО; зміни іннервації рогівки (вірусні інфекції, травми, хірургічні втручання); перебування в несприятливому середовищі (Uchine M. et al., 2011; Vehof J. et al., 2014; Stern M.B. et al., 2010). Для розвитку ХСО потрібно поєднання впливу одного або декількох зазначених чинників і генетично визначеного порушення імунологічної відповіді на цей чинник.

Уже давно встановлено, що ключовим патогенетичним механізмом ХСО є запалення. Дослідження за участю пацієнтів із ХСО показали, що при цьому захворюванні у функціональній слізній одиниці активуються численні запальні клітини та медіатори, а застосування протизапальних засобів дозволяє зменшити тяжкість хвороби. Підтвердження ролі запалення було отримано також у дослідженнях in vitro та в експериментах на тваринах. Запальні процеси є універсальним підґрунтям усіх підтипів ХСО: вододефіцитного, з підвищеним випаровуванням сльози та змішаного. Відповідно, універсальним методом відновлення гомеостазу СП є протизапальна терапія.

Як відбувається формування ХСО під впливом запальних процесів? Хронічне запалення призводить до дисфункції продуцентів СП – епітеліальних клітин і слізних залоз, унаслідок чого змінена СП не здатна виконувати належним чином свої функції. Дисфункція СП спричиняє порушення з боку ПО, передусім рогівки, стан живлення якої залежить від якісного та кількісного складу сльози. Своєю чергою, погіршення бар'єрної функції епітелію рогівки і перебування нервових рецепторів у запальному середовищі зумовлює появу симптомів та ознак ХСО.

На різні пункти хибного кола патогенезу ХСО можна впливати за допомогою різних терапевтичних стратегій (протизапальна терапія, постачання розчинів штучних сліз, поповнення ліпідного дефіциту, вживання омега-3-жирних кислот, застосування осмопротекторів, корекція умов довкілля). Першим рівнем лікування ХСО виступають навчання пацієнтів, модифікація способу життя та харчування, зміни довкілля, відміна медикаментів, здатних спричиняти ХСО, застосування лубрикантів (краплі, гелі, мазі), гігієна повік. Наступний рівень передбачає застосування протизапальних й імуномодулюючих агентів, інших фармацевтичних засобів (пероральні макролідні антибіотики, тетрацикліни, топічні антибіотики, топічні просекреторні препарати) та засобів збереження сльози (зволожувальні окуляри, встановлення пробок у слізні точки). На третьому рівні лікування ХСО додаються пероральні просекреторні засоби, очні краплі на основі аутологічної або алогенної сироватки, терапевтичні контакті лінзи. Четвертий рівень лікування ХСО як терапевтичні опції пропонує топічні стероїди, системні протизапальні та імуномодулюючі препарати, хірургічні методи (перманентна оклюзія слізних точок, тарзорафія, пластика амніотичною мембраною, трансплантація слинних залоз) (DEWS Reports, 2007-2017).

З наявних на сьогодні протизапальних засобів при ХСО використовуються топічні стероїди, пероральні тетрацикліни та топічний/пероральний азитроміцин; утім, ХСО не є офіційним показанням до застосування цих засобів. Що стосується імуномодулюючих препаратів, то в більшості країн схвалений до застосування топічний ЦсА. Топічний такролімус наразі недоступний, а топічний ліфітеграст схвалений лише в США.

Багатоцентрове рандомізоване дослідження SANSIKA, що включало дорослих із тяжкою формою ХСО, дозволило з'ясувати, що в групі ЦсА вже через 1 міс спостерігалося зниження експресії антигенів HLA-DR, що супроводжувалося меншою оцінкою за індексом захворювань ПО (Ocular Surface Disease Index, OSDI) у порівнянні з групою засобу без активного компонента. У ході дослідження SICCANOVE було встановлено, що 0,1% препарат ЦсА чинив сприятливий вплив на стан рогівки при кератиті, зменшуючи вираженість забарвлення флуоресцеїном. Результати наведених досліджень підтверджують ефективність ЦсА в лікуванні ХСО помірного/тяжкого ступеня. ЦсА знижує вираженість запалення ПО та тяжкість поверхневого точкового кератиту, сприяючи повному усуненню останнього в деяких хворих. Тридцятирічний досвід застосування ЦсА в офтальмології свідчить про високу ефективність останнього в ліквідації запалення рогівки.

Таким чином, розуміння запальної етіології ХСО відкрило перспективи для нових методів лікування, яке змінилося від просто застосування сльозозамінників до покрокового терапевтичного алгоритму, що ґрунтується на тяжкості та типі ХСО, а також наявності супутньої патології. Базисним компонентом сучасної терапії ХСО виступають протизапальні й імуномодулюючі препарати. Першим засобом, який продемонстрував довготермінову терапевтичну ефективність та має ХСО серед офіційних показань до застосування, став топічний циклоспорин. Особливий акцент професор M. Calonge зробила на тому, що 0,1% катіонна емульсія ЦсА характеризується хорошою переносимістю та високою ефективністю як у дослідженнях, так і в реальній клінічній практиці.

Професор кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ірина Василівна Шаргородська представила учасникам конференції дайджест можливостей супроводу глаукоми та ХСО в катарактальній хірургії. Ятрогенна ХСО поділяється на індуковану лікарськими препаратами (місцевими або системними); індуковану контактними лінзами; таку, що виникла внаслідок офтальмологічних хірургічних втручань (рефракційна хірургія, кератопластика, хірургія катаракти, повік тощо); спричинену неофтальмологічними станами (наприклад, хворобою трансплантату) та неофтальмологічними інвазивними процедурами (введення ботулотоксину, інші косметологічні процедури тощо) (Gomes J.A. et al., 2017; TFOS DEWS II Report, 2017).

Хірургія катаракти – одне з найчастіших офтальмологічних втручань у всьому світі. Близько половини пацієнтів, які підлягали цій операції, мають ХСО. При цьому 35% випадків невдоволення хворих результатом хірургічного втручання з приводу катаракти є наслідком розвитку ХСО. Своєю чергою, правильне лікування ХСО забезпечує кращі результати операції.

Хірургія катаракти призводить до денервації рогівки та зменшення її чутливості, що має наслідком зниження сльозопродукції. Частота виникнення ХСО після подібних втручань становить 9,8-34% (Kasetsuwan N. et al., 2013). Крім транссекції нервів у ході рогівкових розтинів, причинами розвитку ХСО після операцій є застосування 10% розчину повідон-йоду та місцевих очних засобів із консервантами, вплив світла мікроскопа, інтенсивна іригація в операційному режимі, зростання інтенсивності запалення у відповідь на операційну травму епітелію рогівки, зниження щільності келихоподібних клітин. Згідно з результатами досліджень, хірургія катаракти погіршує показники індексу захворювань ПО (OSDI), часу розриву СП, тесту Шірмера; підвищує рівень маркерів запалення й інтенсивність фарбування флуоресцеїном; знижує щільність розташування келихоподібних клітин і чутливість рогівки в її центрі та ділянках темпоральних розрізів. Зазвичай симптоми виникають через 1 день після операції.

Щоб уникнути несприятливих наслідків, слід діагностувати ХСО до операції та формувати оптимальний план хірургічного втручання. Збільшення довжини розрізу, тривалості роботи, іригації та впливу світла мікроскопа в подальшому супроводжуються зменшенням часу розриву СП та щільності келихоподібних клітин. Фемтосекундний лазерний супровід хірургії катаракти характеризується більшим ризиком розвитку ХСО, ніж стандартна факоемульсифікація.

Якщо в периопераційному періоді у хворого спостерігається нерегулярний епітелій рогівки або точкова кератопатія, необхідно зробити висновок про безсимптомне захворювання ПО. Такі пацієнти характеризуються підвищеним ризиком розвитку ХСО та блефарит-індукованої епітеліопатії після хірургічного втручання. Агресивне ведення розладів із боку ПО дозволяє зменшити кількість подібних ускладнень. Однією з можливостей покращення стану ПО є застосування засобів на основі гіалуронової кислоти (ГК), яка бере активну участь в обмінних процесах клітин ПО та їх відновленні після ушкодження. Одна молекула ГК здатна зв'язувати та утримувати до 1 тис. молекул води, забезпечуючи максимальне зволоження ПО. Крім того, ГК виступає лігандом для клітин епітелію ПО, який дозволяє покращити їх регенерацію та міграцію. Дослідження довели, що оптимальним є застосування ГК із великою молекулярною масою та концентрацією 0,2%. Краплі Окутіарз (фармацевтична компанія Santen), що містять гіалуронат натрію, вирізняються тим, що за в'язкісними характеристиками відповідають природній сльозі людини.

Іншим засобом для офтальмологічного використання, що дозволяє ефективно зволожити ПО, є Катіонорм (фармацевтична компанія Santen). Ця катіонна емульсія на основі унікальної технології Novasorb забезпечує значне збільшення часу розриву СП у порівнянні з вихідним рівнем за рахунок електростатичного тяжіння до негативно зарядженої ПО; тривалого контакту з ПО, що зменшує кількість необхідних інстиляцій; зростання абсорбції та біодоступності ліпофільних молекул. Додатковою перевагою Катіонорму є відсутність консервантів.

З метою безпосереднього впливу на імунозапальну патофізіологію ХСО застосовується ЦсА. Рекомендації Робочої групи DEWS вказують на необхідність застосування ЦсА впродовж 6 міс, оскільки дія цього засобу розвивається поступово. ЦсА забезпечує достовірне покращення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників ХСО, що було підтверджено в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях III фази. ЦсА характеризується сприятливим профілем безпеки. Найтиповіша побічна дія цього препарату – минуще відчуття печіння після інстиляції. Препарат Ікервис (фармацевтична компанія Santen) – катіонна емульсія ЦсА із цеталконію хлоридом (ЦАХ), включеним до складу засобу з метою оптимізації біодоступності діючої речовини на ПО. ЦАХ характеризується високою ліпофільністю, значною електростатичною силою та вкрай низькою розчинністю у воді. Незначна кількість ЦАХ у водній фазі емульсії Ікервис забезпечує мінімізацію токсичного впливу на клітини епітелію ПО.

Що стосується первинної відкритокутової глаукоми високого тиску на оці з катарактою, то основним шляхом вирішення проблеми є своєчасна гіпотензивна терапія за допомогою аналогів простагландину F2α і комбінованих засобів. Проспективне перехресне порівняльне дослідження з'ясувало, що потрійна терапія безконсервантним тафлупростом і фіксованою комбінацією дорзоламід/тимолол характеризувалася найбільш вираженим зниженням 24-годинного внутрішньо очного тиску (ВОТ) у порівнянні з консервантним препаратом латанопросту та монотерапією безконсервантним тафлупростом. Коливання середнього максимального добового ВОТ при використанні безконсервантного препарату Тафлотан (фармацевтична компанія Santen) було достовірно меншим, ніж за умов застосування консервантного латанопросту (3,2-3,9 проти 3,8-4,6 мм рт. ст.). Показано також, що безконсервантний тафлупрост покращує кровоток у диску зорового нерва.

За умов неефективності лікування монопрепаратом тафлупросту слід застосовувати фіксовані комбінації цього засобу, наприклад поєднання тафлупросту з тимололом (Таптіком, фармацевтична компанія Santen). Уже через 3 міс такої терапії показники ВОТ знижувалися на 28-40% від вихідних значень (Hollo C. et al., 2014). При цьому 80% пацієнтів, які отримували Таптіком в умовах реальної клінічної практики, досягли ВОТ ≤18 мм рт. ст., а понад половина хворих – <16 мм рт. ст. Цих результатів вдавалося досягти через 4-16 тиж терапії.

За умов ексфоліативної глаукоми на оці з катарактою, як правило, рекомендовано застосування інших гіпотензивних препаратів, ніж при первинній відкритокутовій глаукомі. Зазвичай цими препаратами є інгібітори карбоангідрази, β-адреноблокатори та комбіновані засоби. Косопт (фармацевтична компанія Santen) характеризується адитивним ефектом дорзоламіду та тимололу й на піку гіпотензивної дії забезпечує зниження ВОТ на 33% від вихідного рівня.

Професор І.В. Шаргородська завершила свій виступ таким висновком: профілактика сліпоти за умов глаукоми на оці з катарактою полягає в ранньому виявленні та диспансеризації пацієнтів із патологією кришталика; своєчасному наданні адекватної хірургічної допомоги; післяопераційному спостереженні за хворим. Контроль зорових функцій, ВОТ, стану переднього відрізка ока та зорового нерва слід проводити через 1 міс після оперативного втручання, далі, залежно від виявлених змін, через 3-6 міс, потім – 1-2 рази на рік. Прогноз для зору в цілому є сприятливим і залежить від раннього адекватного хірургічного лікування та наявності/відсутності супутньої патології.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні косоокості

На косоокість, або страбізм, страждає кожна 20-та людина у світі. Косоокість може бути вродженою або набутою, прихованою чи явною. Найчастіше страбізм призводить до втрати об'ємного сприйняття оточуючого світу, тобто стереозору. Діагностикою та лікуванням косоокості займаються лікарі-страбологи.

Про особливості ведення пацієнтів зі страбізмом кореспонденту нашого видання розповіла **заступник головного лікаря клініки «Британський офтальмологічний центр» (м. Київ), кандидат медичних наук Марина Олександрівна Щадних**.

– Насамперед необхідно зазначити, що косоокість – це не тільки косметичний дефект, що призводить до психологічного дискомфорту. Крім того, що людина з косоокістю уникає прямого погляду в очі і некомфортно почувається через пильну увагу оточуючих, паралельно можуть виникати суттєві функціональні розлади. Вроджена косоокість зумовлює виникнення такої тяжкої патології, як амбліопія, або «ледаче око», коли сітківка та зорові шляхи відхиленого ока не розвиваються і не дають йому можливості бачити на 100%. Набута косоокість може стати причиною двоїння, що значно ускладнює повсякденну та професійну діяльність. Спектр найактуальніших питань цієї сфери офтальмології для зручності читачів подамо у форматі «запитання – відповідь».

Як діагностувати косоокість у дитини або в дорослого?

Косоокість найчастіше буває вродженою або проявляється в ранньому дитячому віці. Чим раніше вдається встановити діагноз і розпочати лікування, тим більші шанси отримати в майбутньому високу гостроту зору та бінокулярність. Косоокість може бути справжньою або хибною. Хибна косоокість здебільшого пов'язана з особливостями будови очного яблука або форми очної щілини. У дітей хибна косоокість у більшості випадків асоційована з епікантусом, вертикальною шкірною складкою, яка розташована біля внутрішнього кута ока. Так, у випадку, зображеному на рисунку 1, складається враження, що ліве око відхилене до носа, однак рефлекси світла розташовані симетрично відносно зіниць. Хибне враження складається тому, що обличчя дитини повернуте вліво, а погляд – вправо. За наявності епікантуса здається, що очі розташовані ближче до носа, тобто має місце збіжна косоокість. З часом, коли дитячий носик виростає і перенісся стає більш випуклим, складочки стають меншими, а хибна косоокість – непомітною. Найкращим способом діагностики косоокості є оцінка положення очей за фотографією, зробленою зі спалахом. Рефлекси від спалахів у вигляді точок мають бути розташовані симетрично в центрі зіниць, в іншому випадку необхідно терміново звернутися до офтальмолога.

Рис. 1. Епікантус і пласке перенісся в дитини з хибною косоокістю

Як проводиться діагностика косоокості?

Косоокість повинна діагностуватися в спеціально обладнаній клініці або офтальмологічному кабінеті. Обов'язковими методами дослідження є визначення рефракції, гостроти зору, бінокулярності та стереозору. Лікарем-офтальмологом проводиться спеціальний cover test – перекривання по черзі правого та лівого ока й спостереження за рухами ока, яке відкривається (рис. 2).

Закриваючи одне око, ми примушуємо інше око ставати рівно, тоді як приховане око починає косити. Коли ми міняємо положення оклюдера, все відбувається навпаки. Cover test допомагає виявити навіть приховану

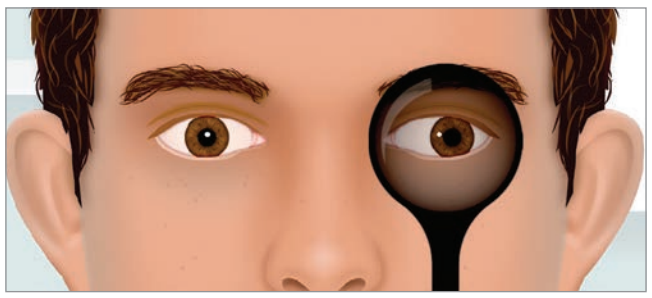


Рис. 2. Cover test – метод дослідження кута косоокості

косоокість, а також виміряти її кут за допомогою призм. Призматичні лінзи штучно переміщують оптичну вісь і ставлять її в пряму позицію, що дозволяє повністю компенсувати кут косоокості; залежно від напрямку відхилення ока призма повертається вершиною до носа або до вуха (вершина призми повертається в напрямку відхилення ока) (рис. 3). Крім того, обов'язковим є дослідження можливості злиття двох зображень в одне – фузії, яка перевіряється при повній компенсації кута відхилення очей. Додатково визначається наявність функціональних скотом або парацентральної фіксації. Результати такого обстеження дозволяють забезпечити індивідуальний підхід в лікуванні косоокості та спрогнозувати його результати.

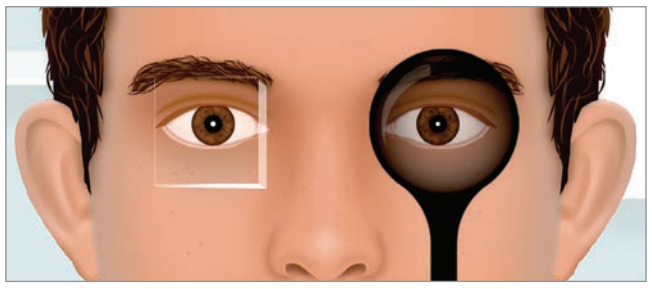


Рис. 3. Компенсація кута косоокості за допомогою призм

Які існують методи лікування косоокості?

Нині запропоновано багато методик консервативного або хірургічного лікування косоокості з урахуванням її виду. Першим кроком у корекції косоокості має бути призначення окулярів, які повністю виправляють далекозорість, короткозорість та астигматизм. Часто цього буває достатньо, щоб повністю або частково компенсувати кут відхилення очей. Така косоокість називається акомодаційною і є найлегшою. Якщо окулярів недостатньо, найпростішим і найменш інвазивним методом є апаратне лікування. Його мета полягає у формуванні стійкої бінокулярності, яка потім автоматично підтримуватиме рівне положення очей. Апаратне лікування особливо ефективне в пацієнтів із розбіжною косоокістю, а також у післяопераційному періоді, коли очі вже стоять рівно. Призматичні окуляри теж допомагають справлятися з деякими симптомами набутої косоокості, наприклад із двоїнням. Іноді призматичні окуляри допомагають виробити бінокулярність до операції, а крім того, чітко визначити об'єм потрібної хірургії. Суттєвими мінусами призматичних окулярів є їхня громіздкість і неестетичність (рис. 4).

Рис. 4. Призматичні окуляри з призмами Френеля

Тимчасовий, а іноді й виражений постійний ефект чинить препарат ботулотоксину, який вводиться у м'яз з надлишковою функцією. Це швидка та безболісна процедура, що дозволяє через 3-5 днів отримати ефект, який триватиме 1,5-2 міс. Ботулінотерапія показана в разі певних видів косоокості, як-от інфантильна езотропія (в перші 6-10 міс життя), частковий парез відвідного нерва, косоокість при ендокринній офтальмопатії, недостатній післяопераційний ефект. При нерезультативності консервативних методик проводиться хірургічне втручання на м'язах, що може як посилювати, так і послаблювати їх роботу. Послаблюючими процедурами є рецесія (переміщення м'яза) та тенотомія (подовження) (рис. 5а, 5б). Хірургічні методики, які посилюють роботу м'язів, – це їх резекція (вкорочення) та формування складки (рис. 5в, 5г).

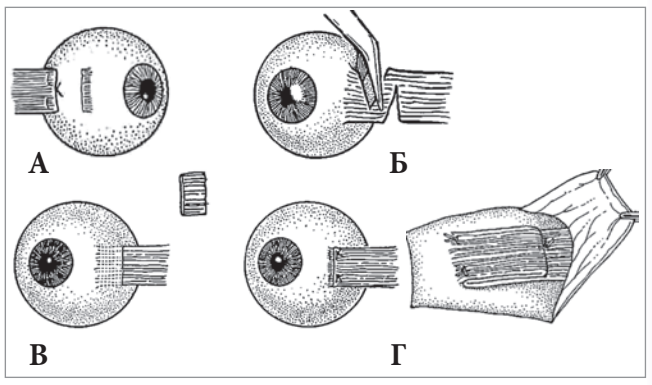


Рис. 5. Хірургічні процедури на прямих м'язах: рецесія (переміщення м'яза) (а); тенотомія (подовження м'яза) (б); резекція (вкорочення м'яза) (в); складка м'яза (г)

У хірургії дуже важливо правильно розрахувати об'єм операції, і в цьому суттєво може допомогти ретельне доопераційне обстеження з визначенням ураженого м'яза, ступеня порушення його дії та тактики лікування.

Чи є такі види косоокості, при яких неможливо допомогти пацієнту?

Сьогодні існує велика кількість видів хірургічного лікування косоокості, які дозволяють відновити рухливість очного яблука навіть при повній втраті функції одного або декількох м'язів. Узагалі, в цій сфері офтальмології прості випадки є великою рідкістю, однак професійний лікар завжди зможе допомогти пацієнту. З власного досвіду знаю, що найголовніше – це взаємодія та взаєморозуміння з пацієнтом, якщо вдається їх знайти, то отримуємо 100-відсотковий позитивний результат. У зв'язку із цим хочу поділитися декількома історіями пацієнтів зі складними діагнозами.

Клінічний випадок 1. Нещодавно до нас звернулася дівчина 26 років, яка перенесла в дитинстві декілька операцій з приводу збіжної косоокості. Внаслідок агресивної хірургії внутрішній прямий м'яз, який приводить око до носа, було втрачено. Ситуація майже безнадійна, але розмова з пацієнткою, її мотивація та наполегливість дали свої плоди. Під час півторагодинної операції внутрішній прямий м'яз було знайдено та підшито ближче до попереднього місця фіксації. Сьогодні пацієнтка має рівне положення очей і майже повне відновлення рухливості оперованого ока.

Клінічний випадок 2. Жінка 58 років звернулася зі скаргами на двоїння, що раптово виникло декілька тижнів тому. Двоїння з'явилося у зв'язку з порушенням мікроциркуляції в нерві, що йде до зовнішнього прямого м'яза. На момент звернення його робота вже повністю відновилася, але внутрішній прямий м'яз був у контрактурі, тобто спазмований, що не давало оку стати на місце і спричиняло двоїння. Щоб подолати дискомфорт, жінці доводилося постійно тримати око примруженим, що провокувало головні болі. Пацієнтці було проведено ін'єкцію ботулотоксину в спазмований м'яз, і через 3 дні двоїння повністю минуло, відновився стереозір, зникли головні болі.

Клінічний випадок 3. Пацієнт 23 років з вродженим парезом внутрішньої гілки окорухового нерва скаржився на відсутність рухливості ока до носа та виражену розбіжну косоокість. У цьому випадку було проведено міопластику з підшиванням порцій від верхнього та нижнього прямих м'язів до непрацюючого внутрішнього м'яза. Таке втручання дозволило не тільки поставити око рівно, а й частково відновити його рухливість. У хлопця здійснилася найзаповітніша мрія – він із задоволенням фотографується і живе повноцінним життям.

Ці історії доводять, що дуже важливо довірити свої очі професійним лікарям, фаховими страбологам, які постійно підвищують кваліфікаційний рівень і щиро переймаються потребами пацієнтів.

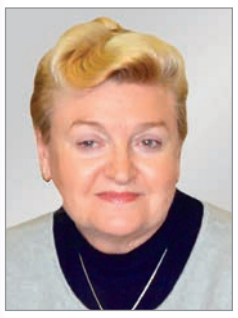
Підготувала ***Олена Ніколаєва***

Santen

Ефективність терапії хвороби сухого ока в рамках сучасних міжнародних настанов

17 жовтня в Києві відбулася науково-практична конференція «Ефективність терапії патології сухого ока в рамках сучасних міжнародних настанов», у ході якої було розглянуто широке коло питань, що стосуються лікування хвороби сухого ока (ХСО).

Доповіді учасників заходу очікувано були присвячені одній темі – найважливішим аспектам ведення пацієнтів із ХСО, яка сьогодні вважається однією з ключових медичних проблем сучасної цивілізації.



Завідувач відділу патології рогівки ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), доктор медичних наук, професор Г.І. Дрожжина у своїй доповіді представила детальну характеристику патогенетичних аспектів ХСО, наголосивши на їх значенні для вибору оптимальної терапії.

Механізм оновлення прерогівкової слізної плівки (СП) являє собою своєрідний цикл. Втрата СР унаслідок її відтоку та випаровування призводить до витончення СП і формування локальних розривів. Ці зміни стимулюють сльозопродукцію та кліпальні рухи повік, що дозволяє відновити об'єм та цілісність прерогівкової СП. Однак зміни ліпідного компонента СП, наприклад при дисфункції мейбомієвих залоз, зумовлюють порушенням стабільності СП і розвиток симптомів ХСО. Дисбаланс ліпідних фракцій СП у пацієнтів із ХСО було підтверджено методами ядерно-магнітного резонансу, інфрачервоної спектроскопії та тонкошарової хроматографії (Nichols K. et al., 2011; Borchman D., 2012).

Гомеостаз СП забезпечується завдяки роботі функціонального слізного комплексу, який включає поверхню ока (ПО), її секреторні додатки та відповідну іннервацію. На ПО функціонує низка різних сенсорних рецепторів, зокрема механорецепторів, полімодальних ноціцепторів, холодових терморецепторів. Важливу роль у підтримання здоров'я епітелію рогівки та кон'юнктиви відіграють вегетативні та сенсорні нервові волокна. Їх пошкодження може бути спричинене розвитком нейрогенного запалення. Зв'язок між імунною та нервовою системами забезпечують цитокіни та нейромедіатори, які продукуються епітелієм ПО, слізними залозами та нервовими закінченнями. У разі запалення ці медіатори активують імунні клітини і виступають тригерами рефлексу сльозотечі та дискомфорту в оці.

У здорових людей окисний і висушувальний стрес спричиняє активацію сльозопродукції та посилення місцевого захисту шляхом збільшення секреції слизу й активації нервових закінчень у рогівці та кон'юнктиві. У разі патологічних станів ПО відбуваються виснаження нервових волокон, розвиток нейрогенного запалення та індукція парадоксальної сльозотечі. Слід зауважити, що склад сльози здорової людини та пацієнта з ХСО відрізняється: в слізній рідині останніх міститься менше білків, факторів росту, розчинних муцинів, однак більше прозапальних цитокінів, активованих протеаз, електролітів.

З-поміж підвидів ХСО виокремлюють ятрогенне сухе око, що може бути спричинене впливом місцевих і системних препаратів, носінням контактних лінз, косметичною та функціональною хірургією повік, рефракційними хірургічними втручаннями, кератопластикою, катарактальними операціями, ін'єкціями ботулінотоксину. Загалом будь-яке офтальмологічне хірургічне втручання може призвести до ХСО, тому в план передопераційного обстеження обов'язково мають входити визначення часу розриву СП, тест Шірмера, фарбування рогівки флуоресцеїном. Недіагностована вчасно ХСО погіршує прогноз операції, натомість інстиляції сльозозамінників після втручання, навпаки, дають можливість знизити вираженість запалення в тканинах ока.

У ході діагностики ХСО необхідно встановити причинні та додаткові фактори розвитку хвороби, виключити позаочні патологічні стани (дерматологічні, ревматологічні, ендокринні тощо), оцінити симптоми, гостроту зору, стабільність СП, осмолярність СР, сльозопродукцію, стан країв повік, запалення ПО. У ролі діагностичних критеріїв ХСО використовують сукупність симптомів та ознак хвороби. Так, типові симптоми включають відчуття стороннього тіла в оці, почервоніння кон'юнктиви, свербіння, біль, підвищене виділення слизу, сльозотечу, зоровий дискомфорт, швидку втомлюваність очей, підвищену чутливість до світла. Об'єктивні ознаки ХСО можна виявити при проведенні тесту Шірмера, визначенні часу розриву СП, фарбуванні рогівки флуоресцеїном, бенгальським рожевим чи ліссаміновим зеленим, утім, діагностичний тест, який міг би вважатися золотим стандартом, наразі відсутній.

Основними методами лікування ХСО виступають зволоження ока, усунення дисфункції мейбомієвих залоз, протизапальна терапія, стимуляція регенерації епітелію та кон'юнктиви, нормалізація імунного статусу організму в цілому та органа зору зокрема. Сучасний терапевтичний алгоритм передбачає ступінчастий підхід, при якому перехід на наступний етап має здійснюватися в разі неефективності попереднього лікування впродовж 1-3 міс. Незалежно від тяжкості ХСО завданнями лікування є покращення стабільності СП, зниження окисного стресу й пошкодження ПО, мінімізація запалення й усунення гіперосмолярності. Таким чином, базисними терапевтичними засобами в лікуванні ХСО виступають сльозозамінники, антиоксиданти, осмопротектори та протизапальні препарати.

Темою виступу **професора офтальмології Margarita Calonge (Інститут прикладної офтальмобіології Університету м. Вальядолід, Іспанія)** став сучасний підхід до протизапального лікування ХСО.

Патогенетичне лікування ХСО передбачає протизапальну й імуномодулюючу терапію. Функцію протидії запаленню виконують топічні кортикостероїди (КС), пероральні тетрацикліни та топічний або пероральний азитроміцин. Щодо імуномодулюючих засобів, в більшості країн для лікування ХСО схвалений топічний циклоспорин А (ЦсА). Топічний такролімус на сьогодні недоступний, а ліфітеграст схвалений лише в США.

Топічний ЦсА доступний практично у всіх європейських країнах. Доказова база, яка ґрунтується на дослідженнях SANSIKA та SICCANOVE, переконливо доводить потужну протизапальну дію 0,1% катіонної емульсії (КЕ) ЦсА при помірної тяжкості та тяжкій ХСО. Показано, що ЦсА знижує вираженість запалення ПО та тяжкість поверхневого точкового кератиту, забезпечуючи в деяких пацієнтів повне одужання. Затвердженим Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) показанням до застосування ЦсА є тяжкий кератит у контексті ХСО. У реальній практиці в офтальмологів є 30-річний досвід застосування ЦсА для зупинки прогресування сухого ока.

Розпочинати лікування ЦсА треба на другому етапі терапевтичного алгоритму ХСО, тобто в тих випадках, коли корекція довкілля та способу життя, застосування сльозозамінників і гігієна повік не змогли забезпечити бажаного результату. Призначення ЦсА є доцільним при будь-якому типі ХСО з тривалим перебігом (>6-12 міс). ЦсА також показаний при ХСО після рефракційної хірургії для лікування ятрогенної ХСО. Допоміжні заходи для покращення переносимості ЦсА включають продовження інстиляцій штучних сліз, гігієну повік, короткотривалі курси топічних КС. Слід пам'ятати про ятрогенну глаукому, зумовлену останніми, і ніколи не призначати КС (особливо дексаметазон) на тривалий час. Після призначення стероїдних засобів доцільно провести контроль внутрішньоочного тиску (ВОТ).

Згідно із сучасним підходом до лікування імунозапальних уражень ока необхідно одночасно розпочати застосування імуномодулятора (ЦсА) та КС; далі – зменшити дози та відмінити гормональний засіб, а лікування ЦсА продовжити на тривалий час (щонайменше 6 міс). Якщо невідомо, яка в пацієнта переносимість ЦсА, або якщо вона, ймовірно, низька, має сенс розпочати лікування з топічних стероїдів, а приблизно через 2 тиж додати ЦсА.

Важливо провести з пацієнтом бесіду, пояснивши, що ЦсА є лікарським протизапальним та імуномодулюючим засобом, а не звичайним лубрикантом, тому він потребує тривалого застосування. Одночасно з використанням ЦсА треба продовжувати інстиляції безконсервантних штучних сліз, причому виконувати їх потрібно за 15-30 хв до або після використання ЦсА. Для топічних гелів та мазей інтервал має бути ще більшим – у межах 30-60 хвилин.

У разі відсутності ефекту від застосування ЦсА впродовж 6-12 місяців слід перевірити прихильність пацієнта до лікування та виключити такі діагнози, як атопічний дерматит чи інфекційний процес (наприклад, хламідійної етіології).

На прикладі клінічних випадків **доцент кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук І.В. Деряпа** розповіла про застосування препаратів ЦсА в Україні.

Клінічний випадок № 1. Жінка, яка перенесла 8 епізодів герпетичного кератиту. Після повного курсу лікування ацикловіром

рецидивів не спостерігали впродовж 1 року. Гострота зору 0,1, планувалася кератопластика. ХСО тяжкого ступеня (проба Джонса – 0,5 мм, час розриву СП – 1 с). Препарати гіалуронової кислоти неефективні. Було призначено ЦсА. Через 1,5 міс застосування стан пацієнтки покращився (проба Джонса – 6 мм, час розриву СП – 7-8 с), гострота зору зросла до 0,5. Через 6 місяців після початку лікування гострота зору підвищилася до 0,6, змутніння рогівки значно зменшилося; кератопластику було вирішено не проводити.

Клінічний випадок № 2. Жінка, 20 років. Діагноз – хронічний двобічний рецидивуючий блефарокератокон'юнктивіт, імовірно, вірусної етіології. Лікування – понад 2 роки інстиляцій ацикловіру + КС у поєднанні з β-блокаторами для зниження ВОТ (ВОТ – 26-28 мм рт. ст., пахіметрія – 556-580 мікрон). Зрештою діагноз було змінено на розацеа-кератит і відмінено попереднє лікування. Призначено ЦсА, гігієну повік, холодні компреси та безконсервантні препарати гіалуронової кислоти. Додатково – лікування в дерматолога. Через 2 місяці клінічно – повне одужання. Інстиляції ЦсА проводилися впродовж 2 років; протягом 4 років спостереження рецидиви не фіксувалися.

Клінічний випадок № 3. Чоловік, 28 років. Діагноз – експозиційний кератит унаслідок незмикання повік, 3 рецидиви впродовж року. Призначено ЦсА, заклеювання повік на ніч, безконсервантні препарати гіалуронової кислоти 4-6 р/день. Протягом 3 років подальших рецидивів не було.

Клінічний випадок № 4. Дівчина, 18 років. У дитинстві перенесла тяжкий опік тіла та рук. Міопія 4,5 діоптрії, однак корекцію за допомогою окулярів не сприймає. ХСО тяжкого ступеня (проба Джонса – 1 мм, час розриву СП – 1 с). М'якими контактними лінзами може користуватися не більше 2 годин. Призначено ЦсА та безконсервантні препарати гіалуронової кислоти. Через 6 місяців лікування змогла носити контактні лінзи щоденної заміни по 6-8 год/добу, через 2 роки – ≥12 год/добу. Через 2 роки лікування проба Джонса – 5 мм, час розриву СП – 6 с.

Таким чином, вітчизняний досвід застосування ЦсА демонструє високу ефективність цього засобу в лікуванні ХСО різної етіології. Подальші дослідження мають дати відповідь на такі запитання: через який час після вірусного кератиту можна призначати ЦсА? Якою є максимальна тривалість застосування цього засобу? Які ще є показання для застосування ЦсА, крім ХСО?

«Препарати штучної сльози: сьогодні та завтра катіонних емульсій» – таку назву носила доповідь **лікаря-офтальмолога О.І. Попової (ПП ПВФ «Ацинус», м. Кропивницький)**.

ХСО – це стан, при якому вираженість скарг пацієнта та об'єктивних ознак ураження ока не завжди корелюють. Для діагностики ХСО застосовують індекс захворювань ПО (Ocular Surface Disease Index, OSDI), Оксфордську шкалу уражень ПО, рогівки та кон'юнктиви, шкалу гіперемії МакМунні.

Патогенез ХСО є надзвичайно складним і багатофакторним. Низка провокуючих чинників (синдром Шегрена, аутоімунні розлади, алергічні хвороби, сухе кондиціоноване повітря, порушення іннервації рогівки, хірургічні втручання на оці тощо) спричиняють такі зміни, як втрата келихоподібних клітин, дисбаланс мікрофлори

ПО, порушення синтезу ліпідів сльози, вивільнення прозапальних цитокінів та металопротеїназ. Своєю чергою, ці зміни є підґрунтям формування нестабільності СП, її гіперосмолярності та вираженого імунного запалення.

Згідно з рекомендаціями Робочої групи TFOS DEWS II, розглядають 2 шари СП: водно-муциновий та ліпідний. Застосування КЕ Катіонорм (компанія «Сантен», Японія) дає можливість нормалізувати стан обох цих шарів. Так, на тлі застосування КЕ Катіонорм розчинені у водно-муциновій фракції білки-муцини не висихають, а зберігаються в СП; покращення ковзання повіки запобігає пошкодженню келихоподібних клітин кон'юнктиви.

Усупереч поширеній думці штучні сльози значуще відрізняються за своїм складом та ефектом. Ліпідні емульсії містять полярні та/або неполярні ліпіди і діють шляхом не лише поповнення ліпідного компонента СП, а й протидії посиленому випаровуванню водного компонента. Катіонорм є унікальною катіонною наноемульсією, створеною за технологією Novosorb®, що забезпечує електростатичну мукоадгезію, швидке розподілення і тривалий контакт з ПО, сприятливий вплив на всі шари СП, осморегуляцію та сумісність із різними видами контактних лінз. Досягнуте завдяки КЕ Катіонорм подолання електростатичного відштовхування, яке має місце через уміст аніонних фосфоліпідів у більшості препаратів ліпідних сьозозамінників, є наступним кроком у напрямі вдосконалення препаратів цієї групи. Катіонорм являє собою нанорідину з агломератами позитивно заряджених часточок (за рахунок умісту катіонної добавки) розміром 0,1-100 нм за типом «олія у воді». Збільшена тривалість контакту з ПО, краще з'єднання з епітелієм рогівки та кон'юнктиви і більш рівномірний розподіл по ПО надають кращий захист і сприяють природному відновленню СП та епітеліальних клітин.

Ефект КЕ Катіонорм базується не на дії певної активної речовини: практично всі складники цього препарату (мінеральні масла, гліцерин, катіонний агент цеталконію хлорид (ЦАХ) і навіть вода) комплексно сприяють усуненню проявів ХСО та відновленню ліпідного та водно-муцинового шарів СП, забезпечуючи оку швидке й тривале зволоження. Катіонорм сприятливо впливає на всі шари СП: поповнює дефіцит ліпідів та запобігає випаровуванню, сприяє осмокорекції й осмопротекції, зволожує, зменшує тертя в процесі кліпання. Важливо, що цей препарат сумісний із контактними лінзами різних типів.

ЦАХ, відомий як детергентний консервант, у Катіонормі відіграє роль катіоногенної добавки. Через високу ліпофільність і дуже низьку концентрацію (0,002%) ЦАХ у препараті Катіонорм повністю зв'язується з ліпідами масляного ядра. У водній фазі вільний ЦАХ має слідові концентрації і тому не може несприятливо впливати на клітини епітелію ПО. Відсутність токсичного впливу згаданої емульсії на епітелій ПО продемонстрована в дослідженні H. Lang та співавт. (2008).

Фізичні характеристики Катіонорму є близькими до показників природної сльози. Так, низька в'язкість забезпечує хороший розподіл препарату по ПО без затуманювання зору, гіпотонічність – осмокорекцію та осмопротекцію, рівень pH у межах параметрів власної слізної рідини – відмінну переносимість. Поверхневий натяг Катіонорму та сльози також співставні, що дає препарату можливість рівномірно розподілятися та тривалий час утримуватися на ПО.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

С.В. Кацан, к.м.н., ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Ретинопатия недоношенных

С.В. Кацан

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня в мире насчитывается 37 млн слепых и 124 млн слабовидящих. При этом каждый четвертый пациент утратил зрение в детстве. Среди детей младше 15 лет 1,5 млн являются слепыми. Одним из тех заболеваний, которое чаще всего становится причиной потери зрения, считается ретинопатия недоношенных (РН).

Ежегодно в мире рождается приблизительно 15 млн недоношенных детей. Общая частота преждевременных родов в настоящее время – показатель относительно стабильный: 5-18% от общего числа рождений (статистические данные 184 стран мира). Удельный вес преждевременных родов на 32-37-й нед гестации составляет более 80%, и большинство недоношенных детей могут выжить при наличии основного неонатального ухода.

Наибольшая дискуссия возникает вокруг проблемы преждевременных родов на сроке 22-27 нед беременности. Такие дети формируют основную группу риска по неонатальной смертности. Согласно данным ВОЗ, ежегодно более 1,1 млн недоношенных детей умирают от осложнений, связанных с преждевременными родами. Однако в последние более чем 40 лет благодаря техническим возможностям медицины и научным достижениям удается спасать все большее количество детей, рожденных раньше срока, а современная неонатальная помощь позволяет не просто сохранить им жизнь, но и обеспечить достойное ее качество.

Недоношенным считается ребенок, рожденный до 37-й нед гестационного возраста. Незавершенное развитие, незрелость органов на момент рождения, невозможность завершения органогенеза в благоприятных внутриутробных условиях не только представляют угрозу жизни такого ребенка, но и создают условия для развития инвалидности. По многочисленным данным, у преждевременно родившихся заболевания глаз и аномалии развития органа зрения выявляются в 5-10 раз чаще, чем у детей, рожденных в срок. Недоношенные дети имеют более высокий риск развития врожденной глаукомы, катаракты, миопии, косоглазия и др. Но наибольшую угрозу для этой категории пациентов представляет специфическая болезнь – РН, которая поражает незрелую сосудистую сеть сетчатой оболочки глаза. Сегодня РН занимает лидирующее место среди причин детской слепоты и слабовидения у преждевременно рожденных детей.

РН – вазопролиферативное заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка. В последнее десятилетие увеличение частоты случаев слепоты, ассоциированной с РН, было зарегистрировано в странах со средним и низким уровнем доходов, где, по мере повышения качества неонатального ухода за недоношенными детьми, повышалась частота выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Это положило начало «третьей эпидемии» РН.

В течении РН выделяют 3 фазы: активную, регрессирующую и рубцовую.

Активная РН классифицируется по локализации, стадиям и длительности патологического процесса.

Стадии активной фазы РН:

- 1-я – происходит формирование разделительной (демаркационной) линии между нормально развитой сетчаткой с кровеносными сосудами и незрелой, или бессосудистой, зоной сетчатки.
- 2-я – линия становится более заметной, формируясь в демаркационный вал («гребень»), который возвышается над поверхностью сетчатки.
- 3-я – прогрессирование ретинопатии приводит к появлению экстраретинальной пролиферации и большому количеству хрупких новообразованных сосудов.
- 4-я – ретинопатия продолжает прогрессировать, что ведет к появлению тракционной отслойки сетчатки. При этом различают 2 формы: 4а – отслойка не захватывает центральный отдел и 4б – в отслойку вовлекается центральная зона сетчатки.
- 5-я – тотальная отслойка.

Отдельной формой является задняя агрессивная ретинопатия (ЗАРН), имеющая атипичную локализацию. Эта форма развивается рано и быстро, часто имеет молниеносное течение и крайне неблагоприятный прогноз. При обнаружении ЗАРН необходимо проведение лазеркоагуляции сетчатки в течение 48 часов.

Основные факторы риска развития РН – малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении. Частота развития РН имеет обратную корреляцию с гестационным возрастом и весом при рождении и составляет:

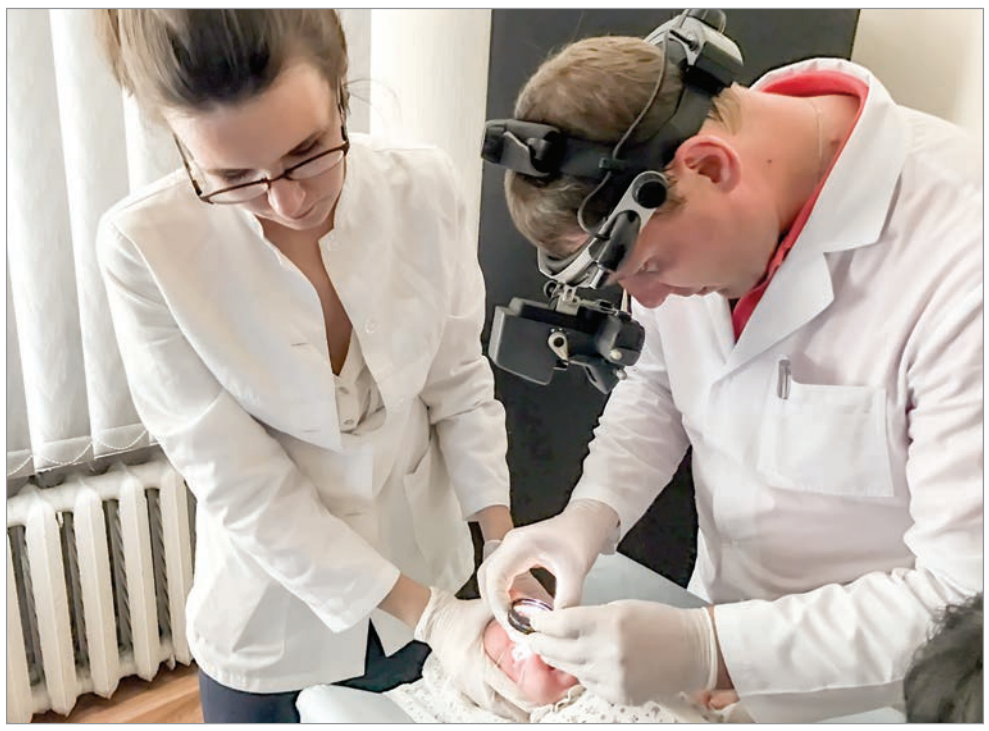
- 65,8% – у детей с весом при рождении <1500 г;
- 81,6% – у детей с весом при рождении <1000 г.

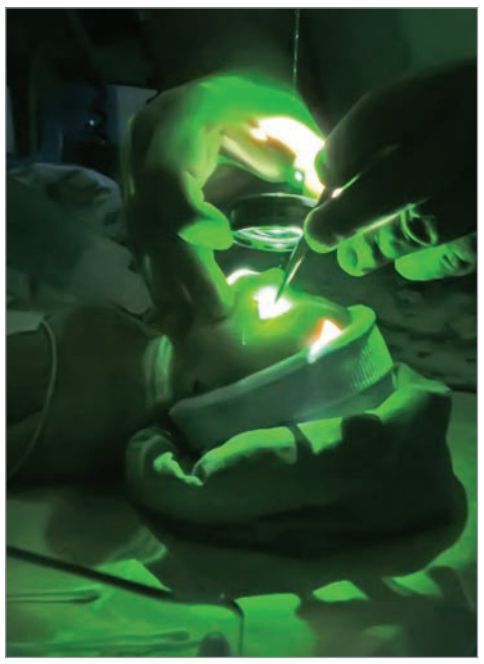
Согласно протоколу МОЗ Украины о лечении детей с РН № 683 от 21.09.2009 обследованию подлежат все недоношенные дети независимо от соматического статуса. Первый осмотр проводится у детей в возрасте 4 нед с момента рождения. Последующие осмотры осуществляются (при отсутствии заболевания) – 1 раз в 2 нед, при наличии любой степени РН – 1 раз в неделю. При отсутствии заболевания осмотры продолжаются до достижения ребенком 40-42 нед (возраст, в котором ребенок должен был появиться на свет). При наличии степени РН, не требующей хирургического лечения, осмотры должны проводиться более длительное время, до наступления регресса заболевания. В случае необходимости хирургического лечения протоколом предусмотрена лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки.

С 6-месячного возраста ребенку проводится офтальмологический осмотр для оценки зрительных функций (определение остроты зрения с помощью оптотипов Теллера, угла косоглазия методом Гиршберга, рефракции при полной циклоплегии, осмотр глазного дна). Такого рода осмотры должны проводиться регулярно с периодичностью 1 раз в 6-12 месяцев.

Кроме влияния на развитие РН гестационного возраста и массы тела при рождении следует учитывать пренатальные и перинатальные факторы, влияние медицинских вмешательств, сопутствующие заболевания ребенка, а также факторы риска со стороны матери, которые играют немаловажную роль во время наблюдения детей с РН.

На протяжении десяти лет инициативная группа специалистов ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» оказывает помощь детям с РН в Одесской, Николаевской, Херсонской областях. До 2014 г. в этот список входила и АР Крым. С 2017 г.

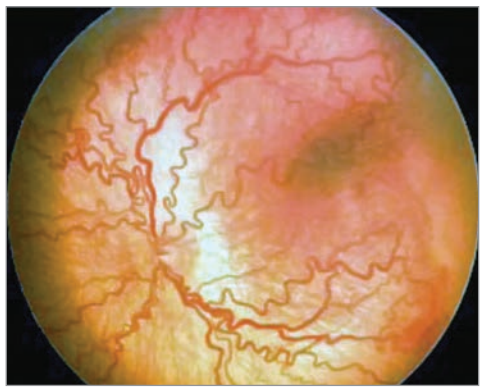


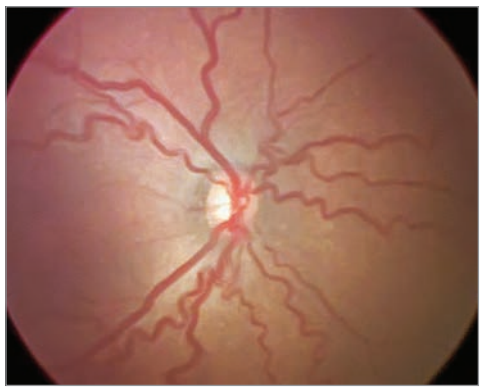


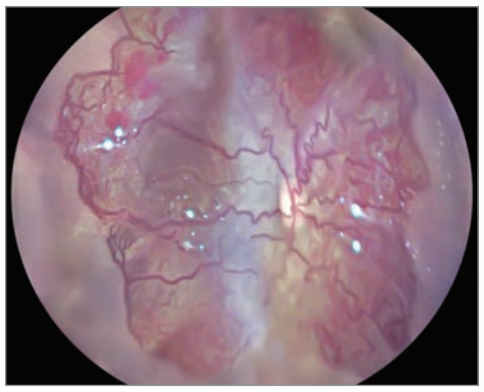
благодаря сотрудничеству с БО «Фонд семьи Нечитайло» программа помощи недоношенным детям продолжила свое развитие в рамках проекта «Хочу видеть. Южный регион».

Основная задача проекта – оказание медицинской помощи недоношенным детям непосредственно в отделениях по выхаживанию недоношенных на базе детских областных клинических больниц Одесской, Николаевской и Херсонской областей. А именно: систематический скрининг всех детей группы риска по РН, диагностика всех новорожденных из групп риска с применением новейших технологий и принципов научно-доказательной медицины, при необходимости – своевременное проведение лазерного лечения с помощью современной мобильной лазерной системы. Проект также предусматривает создание реестра и электронной системы хранения информации о детях с РН для динамического наблюдения, систематические осмотры детей для оценки зрительных функций в отдаленные сроки, усовершенствование системы предоставления организационно-методической помощи по данной проблеме.

В рамках проекта в отделения по выхаживанию недоношенных на базе детских областных клинических больниц выезжает мобильная бригада врачей института, которая проводит регулярные осмотры недоношенных детей первого месяца жизни для выявления группы риска. В случае необходимости требующим лечения детям проводят лазерные







операции. А участие в проекте благотворительной организации дает возможность оказывать подобную помощь бесплатно.

За эти годы было обследовано более 3 тыс детей, выполнено более 16 тыс скрининговых осмотров, в том числе с применением единственной в Украине инновационной ретинальной камеры Panocam. С ее помощью можно получать объективную информацию о состоянии сетчатки глаз ребенка, фиксировать ее с помощью фотографий или видео и, при необходимости, передавать консультантам в реальном времени, хранить эту информацию и вести учет всех обследованных пациентов. За десятилетний период было своевременно проведено профилактическое лазерное лечение более 350 недоношенных детей с тяжелыми степенями РН, благодаря чему удалось сохранить им зрение.

С появлением микроинвазивных малотравматичных вмешательств РН рассматривается ВОЗ как потенциально преодолимая причина слепоты. Тем не менее нужно помнить, что и преждевременно рожденные дети без РН, и пациенты с саморегрессирующей формой РН, и те малыши, кому было проведено лазерное лечение, в дальнейшем остаются в зоне повышенного риска офтальмологической патологии.

Причины нарушения зрения имеют многофакторный характер, на что указывают многие авторы научных исследований. На рефракционный статус в основном влияют генетические, врожденные факторы и болезни глаз, возникшие в неонатальном периоде, в том числе и РН. Среди патологий органа зрения, которые развиваются у рожденных раньше срока детей, особое место занимают аметропии и расстройства бинокулярного зрения. Исследования последних лет показали, что у недоношенных детей с раннего возраста развивается миопия, в отличие от доношенных детей, для которых характерна гиперметропическая рефракция. Помимо изменений рефракции могут наблюдаться отклонения в развитии зрительного анализатора, изменение размеров, свойств и соотношения всех элементов глазного яблока. В литературе также имеются сообщения о повышенной частоте косоглазия и неврологических нарушений у детей, родившихся преждевременно. Этим аспектам проблемы уделяется недостаточно внимания, хотя своевременное выявление и адекватная коррекция рефракционных аномалий может существенно повлиять на формирование зрения и улучшить качество жизни маленьких пациентов.

С учетом всего вышесказанного крайне важным является то, что каждый врач, имеющий дело с ребенком, рожденным раньше срока, должен знать и помнить обо всех возможных рисках развития заболеваний, характерных для данной соматической проблемы. Необходимо учитывать особенности ведения таких детей, а именно то, что они нуждаются в регулярных осмотрах и пристальном внимании на всех этапах своего развития.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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. Генерала Шаповала, 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 –405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 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 – 380 грн на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Офтальмологічний дайджест: нові напрями в лікуванні хвороб органа зору

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'19», 17-19 жовтня, м. Київ

Рефракційний пленер, поза сумнівом, є однією з найочікуваніших подій для офтальмологів й оптометристів України, адже ця традиційна щорічна конференція надає широкі можливості для професійного розвитку. У рамках заходу провідні вітчизняні спеціалісти галузі та закордонні фахівці представили доповіді, присвячені найцікавішим питанням сучасної офтальмології.

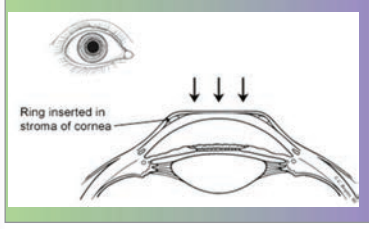
Заступник головного лікаря медичного центру «Новий зір» (м. Київ), кандидат медичних наук Тетяна Володимірівна Манойло ознайомила учасників із фемтолазерною імплантацією рогівкових сегментів для зорової реабілітації пацієнтів із кератоконусом. Вона нагадала присутнім, що **крос-лінкінг рогівкового колагену є золотим стандартом терапії кератоконусу й інших ектазій рогівки**. Це втручання дозволяє стабілізувати захворювання та підвищити міцність рогівки на 300%, однак у більшості випадків не покращує гостроту зору. Пацієнти з кератоконусом – переважно люди молодого віку, які потребують відновлення зорової функції. **Однією з можливостей корекції в таких випадках є встановлення рогівкових сегментів (рогівкових кілець, кілець Феррара), які збільшують симетричність рогівки та покращують її форму**. Кільця Феррара являють собою дугоподібні сегменти певної довжини з тригранним перерізом, зроблені з інертного для рогівки поліметилметакрилату. Імплантація цих сегментів дозволяє скоригувати форму рогівки, зменшити астигматизм і покращити гостроту зору. Згідно з результатами кератотопографічного дослідження, внутрішньорогівкові сегменти покращують регулярність поверхні рогівки та сприяють її ремоделюванню. **Показаннями до імплантації сегментів є** кератоконус 2-3 стадії; низька гострота зору в пацієнтів із кератоконусом, яка не підлягає корекції або коригується лише до 0,6-0,7; погана переносимість жорстких контактних і склеральних лінз; ектазія після ексимер-лазерної корекції; астигматизм високого ступеня після наскрізної кератопластики. Для встановлення сегментів товщина рогівки в найтоншому місці має бути не менше 380 мкм. Своєю чергою, протипоказаннями виступають помутніння строми рогівки на верхівці, кератометрія понад 70 діоптрій, гідропс, тонка рогівка, атопічні й алергічні захворювання, системна та місцева інфекційна патологія. Імплантація сегментів проводиться за допомогою фемтолазерної технології, перевагами якої є точна глибина формування тунелю, мінімальна травма рогівки, швидка імплантація сегмента, низький ризик його міграції. Підготовка пацієнтів передбачає відмову від контактних лінз на 2 тиж, місцеву крапельну анестезію під час операції, носіння м'яких контактних лінз упродовж 1 доби після втручання. **Післяопераційне ведення пацієнтів включає** топічні антибіотики та кортикостероїди протягом 1 тиж, зволожувальні краплі без консервантів (Теалоз® Дуо, Théa, Франція) протягом 3 міс, серветки для гігієни повік (Блефаклін®, Théa, Франція) протягом 2 тиж. Результат втручання оцінюють через 3 міс.

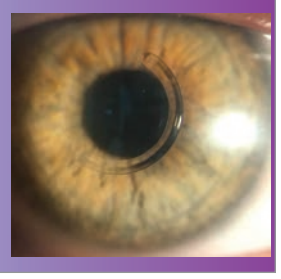
Теалоз® Дуо не лише відповідає вимогам до засобу для лікування та профілактики хвороби сухого ока (ХСО), а й перевищує їх, оскільки не містить консервантів і фосфатів. Гіпотонічний (гіпоосмолярний) Теалоз® Дуо коригує гіперосмолярність слізної плівки (СП), зменшує кількість запальних цитокінів у сльозі, регулює осмотичний баланс між СП і клітинами рогівки, зменшує пошкодження поверхні ока (ПО) при ХСО, у тому числі ятрогенній. Така потужність препарату Теалоз® Дуо пояснюється наявністю в складі двох активних речовин: трегалози та гіалуронової кислоти.

Імплантация сегментов

Имплантация сегментов в роговицу:

- позволяет изменить неправильную форму роговицы
- уменьшить астигматизм от 2,0 до 5,0 дптр
- улучшить остроту зрения





Завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» НАМН України (м. Одеса), доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Путієнко у своїй доповіді представив **сучасний підхід до лікування гемофтальму після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію (ПДР)**. За літературними даними, ПДР є основною причиною сліпоти в розвинених країнах (Abbate M. et al., 2017). Незважаючи на значний прогрес у хірургічному лікуванні цієї патології, частота післяопераційних геморагічних ускладнень (гемофтальмів) становить 25-75%. Кров у вітреальній порожнині, що не розсмоктується самостійно впродовж 2 міс, чинить токсичний вплив на сітківку ока і може призводити до офтальмогіпертензії, прогресування катаракти, розвитку хронічного увеїту тощо. Щонайменше в третини, а за даними D.H. Steel і співавт. (2015) – у половини таких пацієнтів виникає потреба в проведенні повторного оперативного втручання. Поствітректомічний гемофтальм значно сповільнює одужання та спричиняє зниження гостроти зору після операції.

Повторний крововилив у порожнину склоподібного тіла після операції поділяється на дві категорії: транзиторний (залишковий) і рецидивуючий. Транзиторним вважається крововилив, що виникає в перший день після операції (63-75% випадків). Причинами крововиливів є прогресуюча ретинальна неоваскуляризація, зумовлена ішемією сітківки; неоваскулярна глаукома; тромбоз центральної вени сітківки; екстракція катаракти тощо.

Авторські дослідження доповідача свідчать про те, що у 84% пацієнтів із ПДР і рецидивуючими гемофтальмами спостерігається перевищення норми фактора росту ендотелію судин (VEGF), що обґрунтовує доцільність застосування анти-VEGF препаратів у лікуванні цього ускладнення.

На сьогодні **для терапії гемофтальму після вітректомії виконують повторну вітректомію з додатковою лазерною коагуляцією без тампонади вітреальної порожнини**. Більшість хірургів при повторній вітректомії надає перевагу тампонаді склоподібного тіла стерильним повітрям або газом SF6 (Essex R.W. et al., 2018). P.T. Yang і співавт. (2016) запропонували повторні втручання з приводу рецидивуючого гемофтальму завершувати тампонадою вітреальної порожнини 10% газово-повітряною сумішшю перфторпропану.

На думку професора О.О. Путієнка, **одним із найефективніших методів лікування рецидивуючих гемофтальмів після вітректомії у хворих на ПДР є методика замісної тампонади 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану**. Використання зазначеної методики дозволяє найбільш тривало тампонувати поверхню сітківки, що запобігає рецидивам крововиливів. Результат втручання покращує комбінування замісної газової тампонади з анти-VEGF препаратами. **У післяопераційному періоді рекомендоване додаткове застосування курсів консервативного лікування**. Перевагу слід надавати комплексам з такими компонентами патогенетичного впливу, як ω_3-поліненасичені жирні кислоти, ресвератрол, вітамін D. Ці компоненти доведено зменшують експресію VEGF факторів, покращують трофічні процеси в сітківці та підвищують ефективність лікування, саме тому в схему післяопераційного ведення хворих було включено відповідний комплекс – Нутроф® Форте.

Доктор медичних наук Микола Миколайович Уманець (ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» НАМН України) охарактеризував **ефективність вітректомії в лікуванні пацієнтів з епімакулярним фіброзом залежно від стадії захворювання**. Клінічні прояви тракційного вітреомакулярного синдрому включають появу епімакулярної мебрани, тракційне відшарування макули, тракційний макулярний набряк (у тому числі діабетичний), ідіопатичний макулярний розрив (наскрізний, ламелярний). Класичні показання до вітректомії включають наявність епімакулярної мембрани 2 стадії, відчутне зниження гостроти зору, дискомфорт при читанні та роботі на близькій відстані.

Заключение

Витрэктомия при лечении больных с идиопатическими эпимакулярными мембранами наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания (остроте зрения более 0,5 и ТСМО менее 400 мкм)

В авторському дослідженні вітректомію було доповнено препаратом Нутроф® Форте (Théa, Франція), який являє собою комплексний засіб для підтримання зору. Компонентами Нутроф® Форте є лютеїн і зеаксантин у необхідних дозах та потрібному співвідношенні, цинк, селен, вітаміни C, D та E, ресвератрол, природні та захищені від окиснення ω_3-поліненасичені жирні кислоти, виготовлені за запатентованою технологією Полярис (Silver synergy effect). Нутроф® Форте призначали по 1 капсулі 1 раз на 3-6 міс. У режим місцевого лікування було включено препарат Теалоз® Дуо, здатний достовірно знижувати рівень маркерів запалення ПО. Проаналізувавши отримані результати, автори зробили висновок, що вітректомія при лікуванні хворих з ідіопатичними епімакулярними мембранами найбільш результативна на ранніх стадіях захворювання.

Сучасні аспекти лікування пацієнтів із запальними захворюваннями повік були розглянуті в доповіді **професора кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Оксани Василівни Петренко**. Блефарити – група захворювань повік різної етіології, в разі яких до патологічного процесу залучається вся повіка та/або її край. Частка блефаритів у структурі запальних захворювань органа зору становить 23,3%. **Факторами ризику запальних уражень повік вважаються** імунні порушення, гормональні розлади, інфекції, незбалансоване харчування, захворювання ендокринної системи та травного тракту, стреси. За перебігом блефарити підрозділяють на гострі, підгострі та хронічні, за клінічною картиною – на прості, лускаті й виразкові, за анатомічною локалізацією – на передні та задні. Передні блефарити включають неінфекційні (себорейні, токсичні, алергічні), інфекційні (бактеріальні, вірусні, паразитарні) та змішані, натомість причиною задніх блефаритів зазвичай є дисфункція мейбомієвих залоз або мейбоміїти (Gilbard J.P., 2009; Ben Ezra D., 2006).

Загущення секрету мейбомієвих залоз призводить до утворення пробок у протоках. Густий секрет і зроговілі клітини епідермісу формують сприятливе середовище для розмноження кліщів та бактерій, які й провокують розвиток запалення (кісти, ячмені, флегмони, виразки, халязіони). Основні скарги при блефариті – відчуття печіння, свербіння та почервоніння повік, дискомфорт і сухість очей. Для діагностики застосовуються біомікроскопія, лабораторне вивчення вій тощо.

Базисними методами лікування є гігієна повік, фізіотерапія, медикаментозне лікування, корекція супутніх патологічних станів, дієта. Терапевтична гігієна повік – це науково-практичний напрям офтальмологічного лікування, спрямований на відновлення та покращення здоров'я повік, збільшення їхньої пружності (Полунин Г.С., 2014). **Гігієна повік є необхідним етапом лікування хвороб ПО**, оскільки дає можливість очистити поверхню повіки від кірочок й епідермально-сальних депозитів, нормалізувати роботу мейбомієвих залоз, відновити ліпідний компонент СП. Гігієна повік також має протизапальний, заспокійливий вплив і стимулює кровообіг. В арсеналі офтальмологічних

засобів, які виробляє компанія Théa (Франція), наявні продукти для гігієни та нормалізації стану повік, а саме серветки Блефаклін® і гель Теагель®. Блефаклін® застосовується в комплексному лікуванні гострих і хронічних блефаритів, ячменів та халязіонів, мейбоміїтів, ХСО, демодекозу, дакріоциститів і кон'юнктивітів. Теагель® також є багатогранним засобом, що призначається при синдромі сухої повіки (блефарити, гіперкератози, наявність кірочок), мокнутті повік (екземи, виразковий блефарит, виворіт повіки), так званій палаючій повіці (алергічні ураження, сильна запальна реакція).

Виступ **доцента кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, кандидата медичних наук Олени Павлівни Мужичук** стосувався ефективності та переносимості латанопросту без консервантів у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ). ПВКГ – хронічна прогресуюча оптична нейропатія, яка супроводжується загибеллю гангліонарних клітин сітківки, що призводить до атрофії зорового нерва та втрати зорової функції. Оскільки ПВКГ є пожиттєвим захворюванням, прихильність до лікування відіграє провідну роль у контролі симптомів і запобіганні прогресуванню.

Дослідження A. Arias і співавт. (2010), у якому взяв участь 191 пацієнт з ПВКГ, встановило, що найбільшу прихильність до лікування забезпечує латанопрост (81,6% проти 65,4% у групі травопросту, 60,4% у групі тимололу та 22,9% у групі біматопросту). Причинами низької прихильності можуть бути незручність у застосуванні та поява побічних ефектів, пов'язаних як із діючою речовиною, так і з наявністю консервантів. Так, консерванти здатні зумовлювати або збільшувати дискомфорт в очах, гіперемію, порушення з боку СП, ХСО.

Один із найпоширеніших консервантів, що містяться в очних краплях, – бензалконію хлорид (БАХ) – характеризується широким спектром антимікробної й антимікотичної дії, проте має й низку недоліків, як-от виражений алергічний, токсичний, прозапальний та детергентний ефекти. БАХ індукує апоптоз, стимулює синтез супероксиду, збільшує рівень запальних медіаторів, зменшує щільність

келихоподібних клітин, сприяє втраті мікроворсинок і розриву міжклітинних з'єднань клітин рогівки, руйнує СП, знижує сльозопродукцію. Але також ця речовина накопичується і токсично діє на епітеліальні клітини трабекули та ділянку зорового нерва, що несприятливо впливає на перебіг ПВКГ.

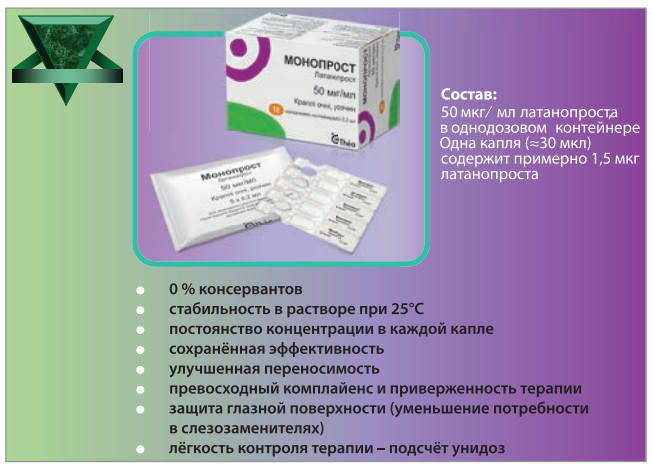
Порівняльні дослідження препаратів латанопросту з БАХ та без нього дозволили з'ясувати, що застосування латанопросту з консервантами асоціюється з більшою вираженістю гіперемії, а також із суттєвими змінами, деформаціями та потовщенням судин (Grupcheva C. et al., 2018).

В авторському дослідженні О.П. Мужичук, П.А. Бездітко та Т.В. Д'яконової вивчалися ефективність і переносимість препарату Монопрост, у пацієнтів з уперше виявленою ПВКГ. Монопрост – латанопрост без консервантів – інноваційна розробка компанії Thea, Франція. Сьогодні Монопрост є найбільш часто вживаним препаратом для лікування глаукоми серед продуктів без консервантів.

Через 3 міс лікування в групі з Монопрост середнє зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) становило 28,3±2,2 мм рт. ст., причому досягнутий показник був стабільним. У групі латанопросту з консервантом відповідний результат склав 26,9±1,2 мм рт. ст., однак у 4 учасників було зафіксовано рівень ВОТ, що перевищував цільовий, у зв'язку із чим їм було запропоновано додати до лікування дорзоламід. Ступінь гіперемії кон'юнктиви був істотно меншим у групі Монопросту (1,3 проти 2,9 бала в групі засобу з консервантом). Аналогічна закономірність простежувалася й стосовно рівня дискомфорту: 1,3 бала за суб'єктивною оцінкою в групі Монопрост (де 1 балл – відчуття повного комфорту, а 10 балів – нестерпний дискомфорт) та 6,5 балів – у групі консервантного аналога.

Автори дійшли висновку, що **застосування Монопрост у пацієнтів із ПВКГ I-II стадії сприяє досягненню вираженого стійкого гіпотензивного ефекту, завдяки відсутності консерванту Монопрост дуже добре переноситься і комфортний у застосуванні**.

Завідувач кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Віленівна Венгер привернула увагу аудиторії до показань до призначення аналогів простагландинів (АПГ), проілюструвавши виступ клінічними випадками. За прогнозами, кількість хворих на глаукому 2020 року **становитиме 76 млн, а до 2040 р. зросте до 111,6 млн. Метою лікування глаукоми є підтримання зорової функції та прийнятної якості життя при доступних витратах**. З-поміж низки чинників ризику появи та прогресування глаукоми провідне місце посідають підвищення ВОТ та його добові флуктуації. Саме ці фактори призводять до розвитку ішемії та глаукомної оптичної нейропатії у зв'язку з порушенням перфузії ока та посиленим тиском на решітчасту пластину. Лікування глаукоми рекомендується розпочинати з монотерапії, при цьому відомо, що найбільш виражену гіпотензивну дію мають АПГ. **Критеріями вибору препарату виступають ефективність у зниженні ВОТ, створення високої прихильності до лікування, місцева та системна безпека, зручність і комфорт у застосуванні, територіальна й фінансова доступність**.



Метааналіз M. Cucherat і співавт. (2014) показав, що Монопрост (Théa, Франція) за своєю ефективністю не поступається іншим АПГ або навіть перевищує їхні результати та характеризується найкращою переносимістю серед вивчених препаратів. Переваги Монопросту включають відсутність консервантів, відмінну переносимість терапії, захист ПО та легкість контролю лікування за допомогою підрахунку унідоз. **За даними дослідження PASSY, середнє покращення переносимості при переході з інших крапель на Монопрост дорівнює 46%.**

Важливо, що молекула латанопросту в складі Монопросту має нейропротекторні властивості, оскільки запобігає апоптозу гангліонарних клітин сітківки та сприятливо впливає на кровоток у ділянці диска зорового нерва.

Згідно із сучасними поглядами, показання до призначення АПГ включають потребу в досягненні цільового ВОТ при ПВКГ, наявність глаукомної оптиконейропатії, високу осьову міопію (ВОМ) у віддаленому періоді після хірургічного втручання, прогресуючу ВОМ, наявність у пацієнта з глаукомою бронхіальної астми, недостатню ефективність терапії іншими препаратами, оперовану глаукому в стадії декомпенсації або в стадії компенсації у пацієнтів із вираженою глаукомною оптиконейропатією. Додатковими показаннями до застосування безконсервантних форм є захворювання ПО та носіння контактних лінз, ексимер-лазерна корекція або крос-лінкінг в анамнезі. Своєю чергою, протипоказання до лікування АПГ – вторинна та увеальна глаукома, макулярний набряк, волога форма вікової макулярної дегенерації, рецидивуючий увеїт, хронічні запальні захворювання повік, що не піддаються лікуванню, офтальмоонкологічні хвороби й індивідуальна непереносимість АПГ.

Ще одна доповідь **професора Л.В. Венгер** стосувалася рефракційних результатів катарактальної хірургії при ВОМ. Міопічна рефракція діагностується в 1,6 млрд населення світу. Однією з можливостей відновити зорову функцію в пацієнта з ВОМ є заміна кришталика. Одночасно з розвитком хірургічних технік і розробкою нових моделей штучних кришталиків зростають вимоги пацієнтів до якості отриманого в результаті операції зору.

Для розрахунку інтраокулярних лінз (ІОЛ) створено декілька формул. Згідно з рекомендаціями K. Hoffer, при виборі формули необхідно орієнтуватися на аксіальну довжину ока. Так, для очей <22 мм слід використовувати формули Haigis і Hoffer Q, для очей 22-24,5 мм – Haigis, Hoffer Q, Holladay I та SRK/T, 24,5-26 мм – Holladay I, >26 мм – SRK/T. Утім, розрахунок сили ІОЛ у пацієнтів із гіперметропією та міопією високого ступеня дотепер залишається складною проблемою. Для розрахунку ІОЛ для очей >26 мм L. Wang і D. Koch запропонували використовувати не оптимізацію А-константи, а внесення поправки до довжини ока, виміряної суворо за допомогою оптичного біометра.

У дослідженні професора Л.В. Венгер і співавт. взяв участь 31 пацієнт з осьовою міопією. Усім пацієнтам було проведено стандартне офтальмологічне обстеження. Відомо, що стан ПО та слізної плівки може впливати на точність вимірів і розрахунок сили ІОЛ. Тому кератометричні та кератотопографічні дослідження, а також розрахунок оптичної сили ІОЛ виконувалися на системі оптичної біометрії та кератотопографії через 15 хв після обробки повік серветками Блефаклін® (Théa) й інстиляції безконсервантного препарату Теалоз® Дуо (Théa). Повторна оптична біометрія проводилася через 1 та 3 міс після втручання. Силу ІОЛ розраховували за формулами SRK II, SRK/T, Barrett Universal II та Hill RBF. Відповідно до рекомендацій L. Wang і D. Koch, були проведені оптимізація значень довжини ока для формули SRK/T та перерахунок сили ІОЛ. Усі операції виконував один хірург. Учасників було розподілено на групи з аксіальною довжиною ока до 28,0 мм та ≥28,1 мм.

Автори з'ясували, що оптимальної універсальної формули для розрахунку необхідної оптичної сили ІОЛ на очах з великою аксіальною довжиною (>28 мм) не існує. Для кращої задоволеності пацієнта рефракційним результатом факохірургії слід обговорити з ним усі нюанси операції та її наслідки до проведення втручання. У кожному конкретному випадку рішення стосовно сили імплантованої ІОЛ залишається за хірургом. **Пацієнти з ВОМ можуть отримати високі зорові результати після факохірургії навіть за наявності виражених змін згідно з оптичною когерентною томографією**.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

О.П. Вітовська, д.м.н., професор, **Т.В. Баран**, к.м.н., кафедра офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ніщо так сильно не впливає на наше серце та волю, як приклад інших людей...

**Пам'ять – це те, що зв'язує нас із минулим і дозволяє жити в майбутньому.
8 вересня 2018 року виповнилося 100 років від дня народження професора Тетяни Володимирівни Шлопак – заслуженого діяча науки УРСР, депутата та члена планово-бюджетної комісії Верховної Ради СРСР V і VI скликань, члена правлінь Всесоюзного, Всеукраїнського і Київського обласного наукових офтальмологічних товариств, пленуму Наукової ради АМН СРСР, редакційної колегії «Офтальмологічного журналу», завідувача кафедри очних хвороб Київського медичного інституту з 1966 по 1983 рік.**

Дуже важко говорити про людину в минулому часі, якщо на кожному кроці відчуваєш її присутність. Забувається щоденна метушня – залишається дійсно важливе, цілісне, те, що пов'язує нас...

Тетяна Володимирівна народилася 18 вересня 1918 року в Києві в родині медиків. Батько, Володимир Васильович, був талановитим хірургом, мама – лікарем загального профілю (терапевтом). Дідусь Тетяни Володимирівни, професор Володимир Свєтловський, поряд з успішною лікарською практикою займався дослідженням мінеральних вод України, систематизував їх в окремі групи. Сестра, Ольга Володимирівна, багато років працювала лікарем-реаніматологом у лікарні «Охматдит».

Закінчила Тетяна Володимирівна київську школу з атестатом золотого зразка (диплом про освіту мав золотий кант). Після співбесіди з ректором медінституту її зарахували на перший курс лікувального факультету, де вона успішно навчалася до війни. Цікавий факт: за 2 дні до війни сім'я переїжджає з Києва до Одеси, куди у службових справах був направлений батько. Під час війни Володимир Васильович був начальником військово-морського госпіталю. До початку війни Тетяна Володимирівна встигла закінчити 4-й курс медіну (так називали медичний інститут) й отримала звання зауряд-лікаря. У воєнні роки сім'я перебувала в евакуації в Сибіру, в місті Кемерово, де Тетяна Володимирівна працювала спочатку в тиловому госпіталі, а потім у райздраввідділі. Через рік після війни, в 1946 році, повернулась до Одеси, де закінчила повний курс вищої медичної освіти.

Ще під час навчання проявилися неординарні здібності та працьовитість студентки, на що звернули увагу її перші вчителі з офтальмології – доцент кафедри очних хвороб Одеського інституту Разовська і завідувач кафедри, професор Кальфа. Завдяки їхнім зусиллям Тетяна Володимирівна потрапила до інституту В.П. Філатова.

Академіку В.П. Філатову сподобалася працьовита, організована й грамотна дівчина. Він доручив їй вести абсолютно всю свою переписку. На посаді завідувача периферичного відділу Інституту Тетяна Володимирівна поряд із безпосередніми обов'язками проводила наукову роботу під керівництвом видатного вченого нашого часу, академіка В.П. Філатова, співпраця з яким надзвичайно вплинула на її формування як науковця-офтальмолога. Цікаво відмітити, що саме в цей період вона подружилася з Л. Войно-Ясенецьким, Е. Шавельовим, Н. Пучковською й іншими талановитими медиками, і ця дружба тривала довгі роки. У 1952 році Тетяна Володимирівна успішно захистила кандидатську дисертацію.

З 1953 по 1955 рік Тетяна Володимирівна Шлопак працювала на кафедрі Львівського медичного інституту, спочатку асистентом, потім доцентом. У 1955-1966 роках вона завідувала кафедрою Станіславського інституту (нині – Івано-Франківського). У 1964 році захистила докторську дисертацію, присвятивши її новій на той час і дуже важливій проблемі – дослідженню ролі мікроелементів у нормі і при деяких патологічних процесах в оці. (Згодом результати багаторічних досліджень у цій сфері були узагальнені в монографії «Мікроелементи в офтальмології», виданій 1969 року.) У 1965 році Тетяну Володимирівну була затверджено у званні професора. З 1966 по 1983 рік вона очолювала кафедру офтальмології Київського медичного інституту. З метою поліпшення якості навчального процесу на кафедрі була проведена значна організаційна робота. Так, Тетяна Володимирівна наполягала на тому, щоб дві третини навчального часу студенти проводили з пацієнтами, а практичні заняття не перетворювалися на мікролекції. З метою вдосконалення лікувально-консультативної роботи в клініці були організовані апаратні кімнати з необхідним технічним устаткуванням. Для операційної були придбані фотокоагулятор й операційні мікроскопи, на яких проводилося навчання співробітників кафедри для проведення мікрохірургічних втручань. Для лікування пігментних дистрофій сітківки (спільно з доцентом Д.Б. Волошиновим і кандидатом медичних наук Г.С. Бондарьовою) була запропонована операція реваскуляризації хоріоідеї, також було розроблено антиглаукомну комбіновану трофічну операцію (АКТО).

У 1977 році була впроваджена таблиця показників трофіки, яка дотепер використовується як прогностичний тест при глаукомі. З ініціативи Тетяни Володимирівни були створені глаукомний кабінет і пункт невідкладної очної допомоги при поліклінічному відділі Жовтневої лікарні, які функціонували цілодобово й забезпечували надання офтальмологічної допомоги в місті Києві та прилеглих районах. Перші лабораторні контактні корекції також були здійснені за сприяння Тетяни Володимирівни.

За родом діяльності Тетяна Володимирівна протягом всієї своєї наукової кар'єри підтримувала активне спілкування з науковцями-офтальмологами з усіх регіонів СРСР і закордонними фахівцями, була рецензентом наукових робіт, монографій, брала участь у роботі республіканських з'їздів, наукових товариств.

Великий інтерес викликала її доповідь «Особливості ліпідного обміну у хворих на атеросклеротичну макулодистрофію» на IV Всеросійському з'їзді офтальмологів (1982 рік). За 42 роки трудової та 30 років науково-педагогічної діяльності професором Т.В. Шлопак було опубліковано 108 робіт із різноманітних актуальних розділів офтальмології. Під її керівництвом підготовлено та захищено 5 лікарських і 18 кандидатських дисертацій. За активну науково-дослідницьку роботу та підготовку наукових кадрів у 1979 році їй було присвоєне звання заслуженого діяча науки УРСР.

У період, коли Тетяна Володимирівна очолювала кафедру, співробітники останньої щороку лікували в стаціонарі в середньому 1340 хворих, з них до 600 осіб підлягали офтальмохірургічним втручанням; амбулаторно консультували в середньому до 16 тис. пацієнтів на рік. Професор Тетяна Володимирівна Шлопак була ерудованим, дбайливим лікарем, талановитим офтальмохірургом, який повернув зір тисячам хворих, цікавим і вимогливим викладачем. Наукову, педагогічну і лікувальну роботу вона завжди поєднувала з активною громадською діяльністю. У 1963-1970 роках вона була депутатом Верховної Ради СРСР V-VI-го скликань, членом планово-бюджетної комісії Ради СРСР. У цей період професор Т.В. Шлопак працювала разом із першим космонавтом Ю.О. Гагаріним, видатним дагестанським поетом Расулом Гамзатовим, академіком М.М. Амосовим, міністром охорони здоров'я СРСР, академіком Б.В. Петровським, багатьма іншими видатними особистостями того часу. Усе своє життя вона приділяла велику увагу своїм колегам-науковцям і молодим лікарям. Її учнями були Н.В. Пасічникова, Н.М. Умовіст, Н.С. Лаврик, Г.С. Бондаревна, О.І. Куриліна та ін. Багато з того, що було запропоновано і започатковано Тетяною Володимирівною, успішно продовжується колективом кафедри і нині.

Закінчити нашу розповідь хотілося б словами видатного американського романіста Теодора Драйзера, які, на наш погляд, якнайкраще характеризують непересічну постать професора Т.В. Шлопак: «Головне в житті – це саме життя. Його метою має бути щастя, інакше вогонь не горітиме достатньо яскраво, рушійна сила не буде достатньо міцною – і успіх не буде повним».

Сучасні підходи до лікування глаукоми: ефективні методи антиглаукомної терапії

1 листопада в Одесі відбувся семінар Філатовської школи на тему «Сучасні підходи до лікування хворих на глаукому». Захід організовано та проведено за сприяння ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» та ГО «Товариство офтальмологів України». Провідні вітчизняні фахівці в галузі офтальмології, котрі брали участь у засіданні, представили аудиторії доповіді щодо новітніх аспектів менеджменту хворих, які страждають на глаукому.

Жвавий інтерес аудиторії викликав виступ **кандидата медичних наук Якова Анатолійовича Гриценка (відділ глаукоми та патологій кришталика Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України)**, котрий висвітлив питання щодо ефективності лікування глаукоми на засадах доказової медицини.

На початку виступу доповідач зазначив, що наказами МОЗ України (від 15.03.2007 № 117 і від 24.11.2011 № 816) було затверджено Протокол надання медичної допомоги хворим із первинною відкритокутовою глаукомою й Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної медичної допомоги хворим на первинну відкритокутову глаукому. Перелічені документи вважаються стандартами діагностики й лікування глаукоми та є обов'язковими для виконання лікарями медичних закладів усіх рівнів спеціалізації. Крім того, українським медикам дозволено слідувати сучасним міжнародним рекомендаціям, що дає змогу застосовувати найновіші методи лікування цього захворювання.

Глаукома, відповідно до визначення Міжнаціонального керівництва з діагностики та лікування глаукоми (2013), – це група хронічних захворювань різного генезу, що супроводжується підвищеним внутрішньоочним тиском (ВОТ), розвитком глаукомної оптичної нейропатії та, як наслідок, зниженням зорової функції й виникненням типових дефектів полів зору.

За офіційними даними, 2009 р. поширеність глаукоми серед населення України віком від 15 до 100 років становила 443,5 на 100 тис. осіб. Первинна відкритокутова глаукома є найпоширенішою формою цієї патології у світі: на неї припадає близько 70-92% випадків. Окрім того, глаукома є однією з основних причин серйозних порушень зору та сліпоти: у структурі причин первинної інвалідності населення України її частка становить 16%.

Проблема лікування хворих, які страждають на глаукому, полягає у відсутності системи диспансеризації. Унаслідок цього в більшості європейських країн приблизно в половини пацієнтів захворювання залишається недіагностованим навіть на пізніх стадіях розвитку.

У ході багатоцентрового клінічного дослідження (2016) виявлено прогресування захворювання на 1 стадію протягом 7 років і на 2 стадії протягом 11 років у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою I та II стадій, навіть за умови стабілізації ВОТ. Окрім того, дані деяких спостережень указують на те, що за відсутності патогенетичного лікування відбувається зниження гостроти зору приблизно на 10% протягом року, а повна екскавація диска зорового нерва – через 1-2 роки (Шевелева Л.Н., 1968).

Отже, розвитку тяжких форм глаукоми та її ускладнень можна запобігти лише за умови ранньої діагностики та вчасно розпочатого лікування. Важливим у менеджменті хворих на глаукому є застосування медикаментозного лікування, основними напрямами якого є:

- зниження ВОТ (офтальмогіпотензивна терапія);
- покращення кровопостачання внутрішніх оболонок ока та внутрішньоочної частини зорового нерва;
- нормалізація обмінних процесів тканин ока з метою сповільнення дистрофічних змін, які відбуваються при глаукомі.

Перед початком офтальмогіпотензивної терапії слід визначати індивідуальний показник оптимального (цільового) ВОТ, який забезпечує збереження функції зорового нерва. Його необхідно контролювати протягом періоду спостереження й лікування та змінювати за потреби.

У разі глаукоми початкових стадій вихідний рівень ВОТ рекомендовано знижувати на 25% (при глаукомі з нормальним ВОТ – на 30%). Окрім того, з метою нейропротекції необхідним є проведення 1 раз на рік медикаментозної терапії, спрямованої на корекцію трофічних і циркуляторних порушень тканин ока. У пацієнтів із розвинутими та занедбаними стадіями захворювання цільовий показник ВОТ має бути на 30-50% меншим від рівня, при якому виникло ураження. З метою досягнення нейропротекторного ефекту та корекції трофічних і циркуляторних порушень медикаментозну терапію слід проводити 2 рази на рік.

Далі Я.А. Гриценко докладніше зупинився на огляді менеджменту хворих на глаукому згідно з документом «Термінологія та настанови з глаукоми», що був розроблений фахівцями Європейського глаукомного товариства (EGS, 2014).

Відповідно до рекомендацій EGS, медикаментозне лікування глаукоми слід розпочинати з монотерапії препаратами першої лінії, до яких належать: простагландини (↓ ВОТ на 25-35%); неселективні β-блокатори (↓ ВОТ на 20-25%); агоністи α-адренорецепторів (↓ ВОТ до 25%); селективні β-блокатори (↓ ВОТ на ±20%); місцеві інгібітори карбоангідрази (↓ ВОТ на 20%); системні інгібітори карбоангідрази (↓ ВОТ на 30-40%).

При монотерапії лікарськими засобами першої лінії протягом 2 років приблизно 40-70% хворих на глаукому перестають досягати оптимального рівня ВОТ. Тому за умови відсутності ефекту лікарських засобів, які знижують ВОТ, рекомендовано призначити інший препарат першої лінії чи використовувати комбінацію гіпотензивних лікарських засобів першої та другої лінії. До препаратів другої лінії офтальмогіпотензивної терапії належать: неселективні агоністи α-адренорецепторів (↓ ВОТ на 15-20%); парасимпатоміметики (прямої дії – ↓ ВОТ на 20-25%; непрямої дії – на 15-25%); осмолітичні лікарські засоби (пероральні – ↓ ВОТ на 15-20%; внутрішньовенні – на 15-30%).

Якщо за допомогою медикаментозного лікування не вдається досягти цільового показника ВОТ, необхідно вирішувати питання про хірургічне втручання. Особливу увагу доповідач приділив лазерній хірургії глаукоми. Найпопулярнішими методами лазерного лікування вважаються іридотомія, трабекулопластика, іридопластика та циклофотокоагуляція. YAG-лазерна іридотомія використовується при розвитку зіничного блоку та в періодах між нападами первинної закритокутової глаукоми. Лазерна трабекулопластика застосовується при лікуванні хворих із відкритокутовою, ексфоліативною та пігментною формами глаукоми й офтальмогіпертензією. Цей метод дає змогу знизити ВОТ на 20-25 мм рт. ст. (6-9 мм рт. ст.). Недоліками лазерної хірургії глаукоми є висока вартість і ризик виникнення ускладнень.

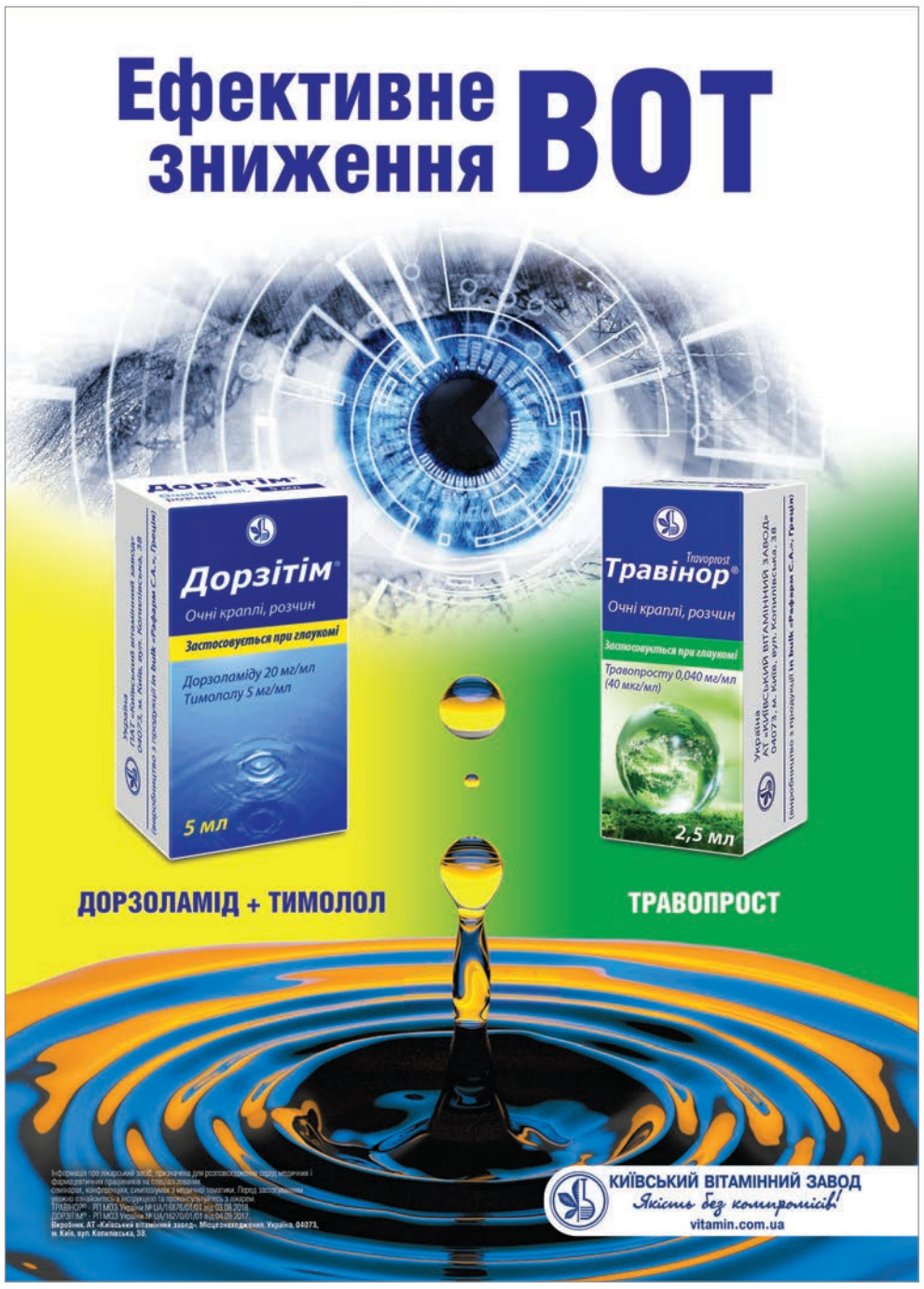
Питання про застосування трабекулектомії, що є оперативним методом лікування глаукоми, вирішують у разі неефективності медикаментозної та лазерної терапії. Ефективність методики становить 85%, стабілізація ВОТ забезпечується на період протягом 2 років. Однак високий рівень ускладнень, серед яких найпоширенішими є виражена гіпотонія (38%), гіфема (4-43%), циліохоріоїдальне відшарування (4-30%) тощо, є причиною обмеженого застосування цієї операції.

Великого значення доповідач надав новітнім антиглаукомним мікроінвазивним операціям, до яких належать мікростентування ab-interno, каналопластика, глибока склеректомія та встановлення імпланта EX-PRESS. Короткотривале післяопераційне спостереження, а також низька частота розвитку ускладнень є очевидними перевагами методів мікрохірургічного лікування пацієнтів, які страждають на глаукому.

Вчасно встановлений діагноз і вдало підібране медикаментозне лікування дають змогу досягти бажаного клінічного ефекту й уникнути застосування дороговартісних інвазивних методик антиглаукомного лікування. Тому застосування офтальмогіпотензивних препаратів посідає значне місце в менеджменті хворих на глаукому. До ефективних лікарських засобів, які знижують ВОТ, можна віднести Травінор і Дорзітім. Травінор широко використовують як препарат першої лінії гіпотензивної терапії хворих на глаукому. Діюча речовина засобу за своїм механізмом дії належить до класу простагландинів і забезпечує зниження ВОТ більш як на 30% порівняно з вихідним показником. Дорзітім рекомендовано застосовувати при більш тяжкому перебігу глаукоми, коли необхідним є комбіноване медикаментозне лікування. Діючі речовини препарату – дорзоламіду гідрохлорид і тимололу малеат – належать до групи першої лінії гіпотензивної терапії глаукоми та забезпечують зниження ВОТ на 30% порівняно з рівнем, при якому виникло ураження.

На завершення виступу Я.А. Гриценко наголосив, що судження про недоцільність лікування хворих на глаукому вважається хибним. Раннє виявлення захворювання та своєчасне призначення патогенетичного лікування є запорукою стабілізації глаукомного процесу й нормалізації зорових функцій.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***



Вейпинг и состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ: есть ли взаимосвязь?

Давно известно, что курение табака (традиционных сигарет – ТС) является ведущей причиной преждевременной смерти от рака легких, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) во всем мире. В настоящее время пульмонологи уделяют пристальное внимание ХОЗЛ – патологии, прогрессирующее течение которой приводит к появлению респираторных симптомов, прогрессивному снижению функциональной активности легких, развитию дыхательной недостаточности, легочного сердца, преждевременному летальному исходу.

Доказано, что воспалительный ответ при ХОЗЛ обусловлен хроническим воздействием токсических веществ и продуктов горения, содержащихся в табачном дыме, а отказ от курения табака является единственным действенным методом, позволяющим улучшить прогноз у больных ХОЗЛ и имеющим убедительную доказательную базу (Hersh C. et al., 2004). Согласно данным Национального центра США по предотвращению хронических болезней и укреплению здоровья (2014), поддержание длительной абстиненции ассоциировано с замедлением ухудшения респираторной функции, нивелированием клинических симптомов дыхательной недостаточности, улучшением состояния здоровья.

Воздержание от сигарет с помощью вейпинга

Несмотря на то что снижение негативного бремени курения ТС является приоритетом при ведении курящих больных ХОЗЛ, попытки отказаться от этой вредной привычки часто оказываются неудачными. В то же время стандартная программа по прекращению курения, предполагающая назначение никотинзаместительной терапии, бупропиона, вареиклина, не всегда позволяет воздерживаться от курения ТС на протяжении длительного времени (Tashkin D. et al., 2015). Именно поэтому подавляющее большинство курильщиков считает прекращение курения либо невозможным, либо чрезвычайно сложным процессом, требующим длительных временных и экономических затрат. Многие исследователи полагают, что уменьшить вредное воздействие табака (ВВТ) можно посредством применения современных средств доставки никотина без горения – электронных сигарет (ЭС). Вейпинг, как полагают, может стать логичным компромиссом, способным улучшить состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ. Противники курения ТС подчеркивают, что никотин является сильнодействующим психостимулятором, а большинство заболеваний / летальных случаев среди курильщиков обусловлено не пагубным воздействием никотина, а продуктами горения. Последователи вейпинга указывают, что использование ЭС кардинально отличается от ТС именно отсутствием токсического влияния потенциально вредных компонентов, образующихся во время горения.

По сравнению с обычными сигаретами ЭС, специально разрабатывавшиеся как потенциальный способ уменьшения ВВТ, достаточно быстро завоевывали популярность во всем мире благодаря своей эффективности в снижении потребления табака, экономической доступности и большей безопасности (Farsalinos K. et al., 2014). Одним из объяснений популярности ЭС у курильщиков является возможность сохранения «чувства курения» без использования ТС. Другими преимуществами вейпинга, по мнению J. Margham и соавт. (2016), считаются отсутствие табака, специфического табачного дыма и вкуса, необходимости поддержания процесса горения для функционирования ЭС. Хотя вейпинг не ассоциирован с полным отсутствием риска неблагоприятных последствий, как правило, уровень содержания химических веществ в аэрозоле, создаваемом ЭС, в десятки и даже сотни раз ниже такового в дыме ТС. Поэтому многие ученые и курильщики полагают, что

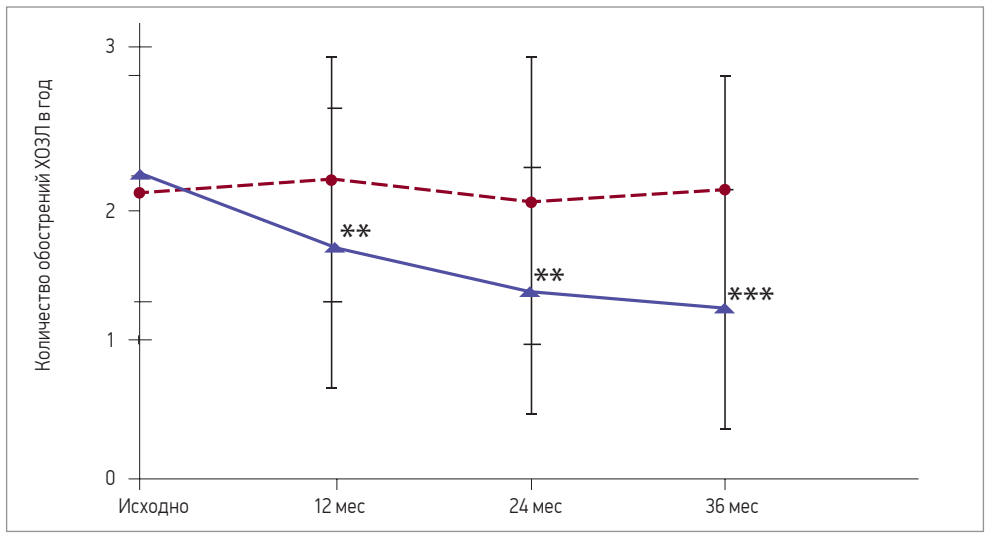


Рис. 1. Влияние вейпинга на частоту обострений ХОЗЛ (Polosa R. et al., 2018)

*Примечание: **, *** межгрупповые различия достоверны.*

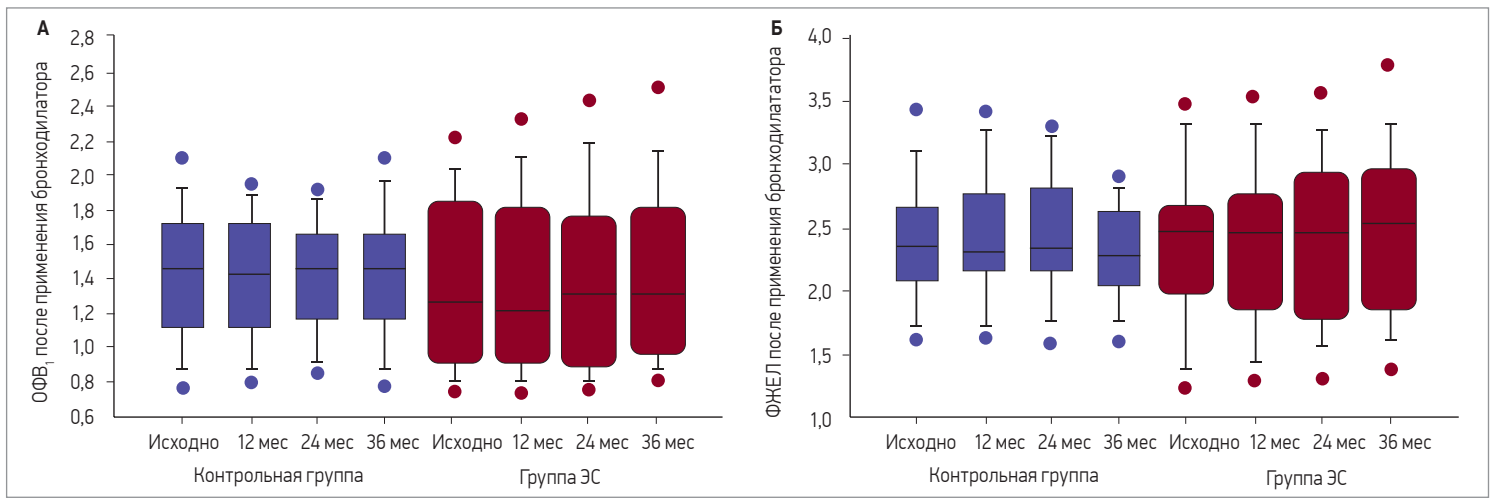


Рис. 2. Изменения $ОФВ_1$ (А) и ФЖЕЛ (Б) в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

Таблица 1. **Динамика исследуемых параметров на протяжении 36-месячного наблюдения в основной и контрольной группах**

Исследуемый показатель	Исходно	Спустя 12 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 24 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 36 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Объединенное межгрупповое значение p по сравнению с исходными данными
Контрольная группа (n=22)								
Количество сигарет/сут**	20,8±4,6	20,4±3,7	0,776	20,1±5,0	0,657	19,5±3,8	0,330	**<0,001**
Значения САТ-теста*	20 (17,3-24,8)	20 (20-24,8)	0,162	20 (15,3-24)	0,512	20 (18-23,5)	0,662	**0,019**
Количество обострений ХОЗЛ**	2,1±1,1	2,2±0,9	0,740	2,1±1,1	0,825	2,1±0,9	1,000	**0,004**
Проба с 6МХ (м)*	284,5 (217,5-365)	270 (211-392)	0,087	277,5 (235-401,5)	0,133	277 (220,5-425)	0,087	**0,001**
Основная группа: вейперы, больные ХОЗЛ (n=22)								
Количество сигарет/сут**	21,9±4,5	21,9±4,5	2±2,2	**<0,001**	1,6±2	**<0,001**	1,5±2,4	**<0,001**
Значения САТ-теста*	21,0 (17,3-25,0)	21,0 (17,3-25,0)	17,5 (16-20)	**<0,001**	18 (15-20)	**<0,001**	15,5 (12,5-23,5)	**0,007**
Частота обострений ХОЗЛ**	2,3±0,9	1,7±1	**0,002**	1,4±0,9	**0,002**	1,3±0,9	**<0,001**	
Проба с 6МХ (м)*	289,5 (186,5-344,8)	310 (218,3-371,8	**0,004**	333 (230,3-374,8)	**0,004**	359,5 (251-399,8)	**0,003**	

*Примечание: * медиана (межквартильный размах); ** средние значения ± стандартное отклонение.*

Таблица 2. **Динамика исследуемых параметров на протяжении 36-месячного наблюдения у участников, пользовавшихся только ЭС, и двойных пользователей**

Исследуемый показатель	Исходно	Спустя 12 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 24 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 36 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Объединенное межгрупповое значение p по сравнению с исходными данными
Двойные пользователи	n=9	n=11	–	n=10	–	n=9	–	
Количество сигарет/сут**	23,9±4,9	4±1,2	<0,001	3,6±1,3	<0,001	3,8±1,1	<0,001	<0,001
Значения САТ-теста*	24 (21-27)	20 (18-22)	<0,001	19 (16-22)	0,005	20 (14-25)	0,022	0,019
Количество обострений ХОЗЛ**	2,7±0,9	2,3±0,8	0,104	1,5±0,9	0,002	1,2±0,8	0,001	0,004
Вейперы	n=13	n=11	–	n=12	-	n=13	–	
Количество сигарет/сут**	20,5±3,8	–	–	–	-			
Результаты САТ-теста*	18 (17-24)	16 (15-18)	0,002	16 (15-19)	0,004	14 (12-20)	0,018	
Частота обострений ХОЗЛ**	2,0±0,9	1,2±1	0,012	1,3±1	0,021	1,3±1	0,044	

*Примечание: * медиана (межквартильный размах); ** средние значения ± стандартное отклонение.*

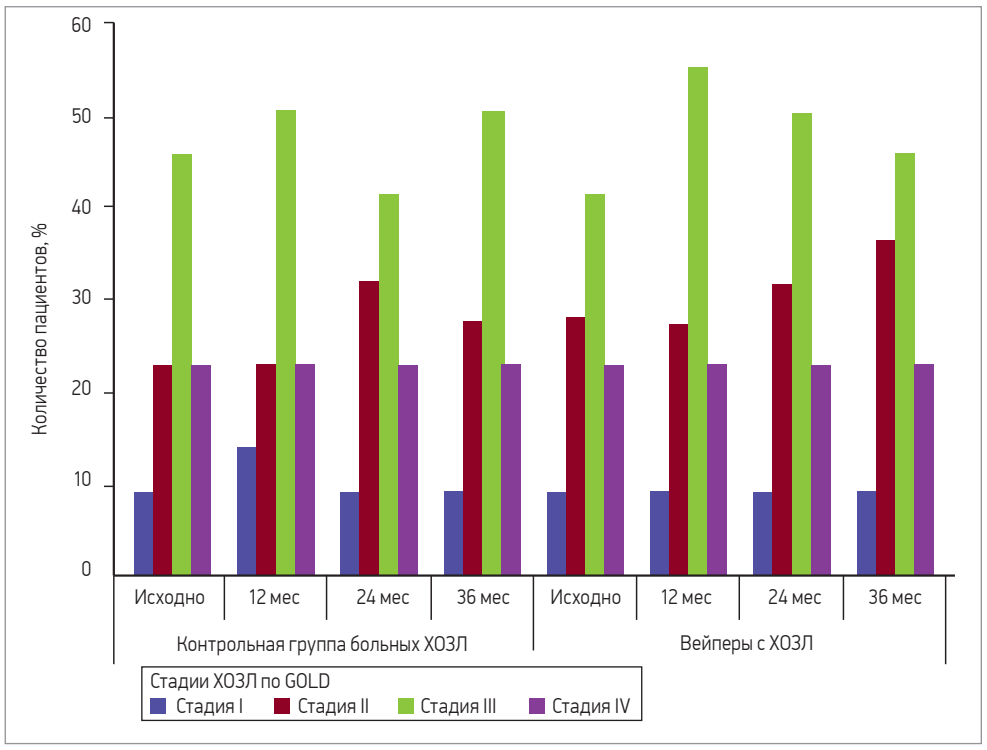


Рис. 3. Изменения степени тяжести ХОЗЛ по классификации GOLD в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

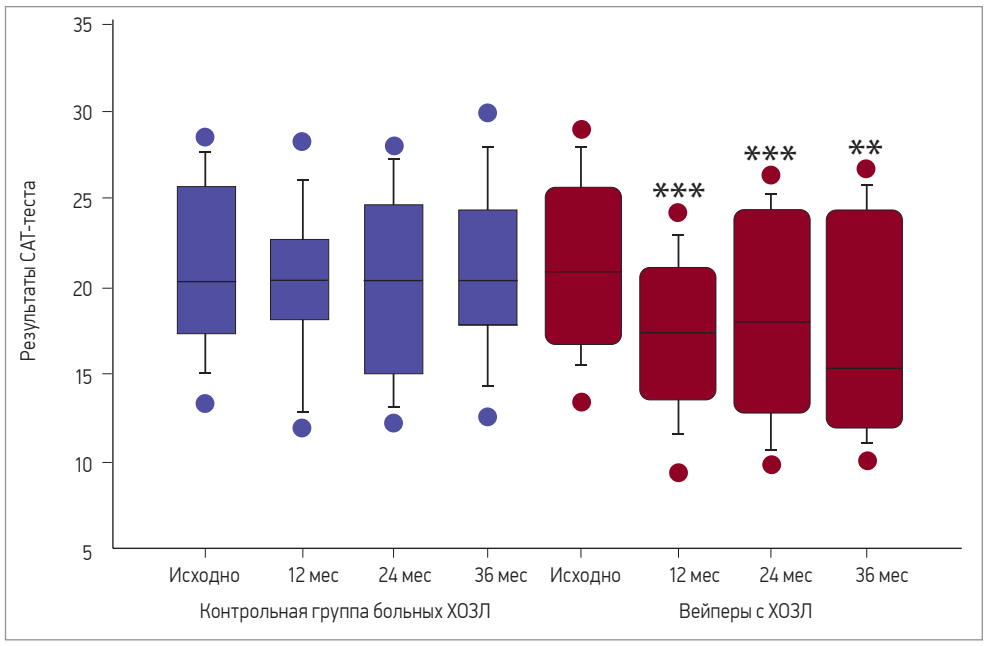


Рис. 4. Изменение результатов CAT-теста в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

*Примечание: ** p<0,01; *** p<0,001.*

сокращение использования горящих ТС за счет применения ЭС может способствовать значимому улучшению состояния здоровья людей с никотиновой зависимостью.

Данный постулат подтверждается результатами некоторых исследований: согласно итогам американского национального обследования, больные ХОЗЛ, пользовавшиеся ЭС, чаще отказывались от курения, чем приверженцы ТС (Kruse G. et al., 2017), подтверждая тем самым, что ЭС могут предотвратить рецидив табакокурения. В еще одной работе K. Farsalinos и соавт. (2014) отмечается, что курильщики с ХОЗЛ, отказавшиеся от курения / сократившие количество ТС благодаря переходу на вейпинг, смогли значительно улучшить состояние своего здоровья. Согласно данным этого широкомасштабного перекрестного исследования (n=1190), 75,7% парильщиков с ХОЗЛ констатировали уменьшение интенсивности проявлений заболевания, усиление патологической симптоматики отметили только 0,8% обследованных.

Вейпинг при ХОЗЛ: доказательные данные

Особый интерес представляет ретроспективное исследование, проведенное под руководством R. Polosa (2016), в ходе которого анализировалось влияние активного двухлетнего вейпинга на состояние здоровья у курильщиков, больных ХОЗЛ. Авторы зафиксировали достоверное уменьшение частоты ежегодных обострений ХОЗЛ и улучшение общего состояния здоровья (оцененного при помощи COPD Assessment Tool – CAT-тест), уровня физической активности (измеренной посредством пробы с 6-минутной ходьбой – 6MX) у парильщиков ЭС по сравнению с курильщиками ТС. Однако ученые решили продлить длительность наблюдения за сформированной когортой больных еще на 1 год. Относительно недавно они представили результаты уже 3-летнего наблюдения за больными ХОЗЛ, пользовавшимися ЭС или ТС (Polosa R. et al., 2018).

Согласно протоколу исследования, основную группу составили вейперы, больные ХОЗЛ, контрольную – пациенты с ХОЗЛ, пользовавшиеся ТС. ХОЗЛ диагностировали согласно критериям Глобальной инициативы по ХОЗЛ (GOLD); в данной работе за состоянием пациентов наблюдали на протяжении 12 мес, таким образом, суммарная длительность динамического наблюдения составила 36 мес.

Состояние участников оценивали несколько раз: перед включением в исследование, спустя 12±1,5 мес (первый контрольный визит; КВ), 24±2,5 мес (второй КВ) и 36±1,2 мес (третий КВ). В ходе каждого осмотра определяли выраженность респираторной симптоматики, статус курения и количество используемых ТС в течение суток, частоту обострений ХОЗЛ на протяжении предыдущих 12 мес, функцию легких после применения бронходилататора (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ежегодное снижение $ОФВ_1$, а также значения CAT-теста и результаты пробы с 6MX. Анализ перечисленных показателей проводили на протяжении 36±3 мес. Динамику суточного потребления табака оценивали при помощи биохимического метода (определяли концентрацию оксида углерода в выдыхаемом воздухе), дополнительно регистрировали частоту использования ЭС.

Степень тяжести обострения ХОЗЛ определяли, учитывая необходимость назначения антибиотиков и/или пероральных кортикостероидов при оказании медицинской помощи специалистами первичного звена, потребность в обращении в отделение неотложной помощи / госпитализации. В последних двух случаях допускалось проведение небулайзерной терапии для нивелирования симптомов заболевания. Полный отказ от курения констатировали на основании самостоятельных сообщений пациентов о прекращении использования любой табачной продукции (ни одной затяжки) с момента предыдущего контрольного визита. Данное утверждение участников исследования подтверждали, определяя концентрацию CO (≤7 мкмоль) в выдыхаемом воздухе в ходе третьего КВ. Вейперов, страдавших ХОЗЛ и соответствовавших указанному критерию, считали успешно отказавшимися от курения табака. Участников, пользовавшихся ЭС и ТС, классифицировали как двойных пользователей; спустя 36 мес исследование по протоколу завершили 44 пациента (37 мужчин, 7 женщин).

Использование табачной продукции и ЭС

Исследователи установили, что вейперы с ХОЗЛ смогли значительно сократить количество используемых ТС с 21,9±4,5 до 2±2,2 шт./сут на первом КВ, затем – до 1,6±2 и 1,5±2,4 шт./сут на втором и третьем КВ соответственно (во всех случаях p<0,001). В контрольной группе подобные изменения не зафиксированы. На третьем КВ полностью отказаться от курения смогли 59,1% вейперов, исключительно/преимущественно пользовавшихся ЭС; в когорте двойных пользователей этот показатель составил 40,9% (табл. 1, 2). Двойным пользователям удалось значительно сократить потребление ТС с первоначального 23,9±4,9 шт./сут до 4±1,2; 3,6±1,3 и 3,8±1,1 шт./сут на первом, втором и третьем КВ соответственно (во всех случаях p<0,001). Интересно, что участники, пользовавшиеся как ЭС, так и ТС, на всех трех КВ смогли снизить суточное потребление ТС на 75% по сравнению с исходными значениями (p<0,001).

Обострения ХОЗЛ

В группе вейперов, страдавших ХОЗЛ, зафиксировано достоверное уменьшение количества обострений ХОЗЛ; при этом среднее число обострений снизилось с исходных 2,3±0,9 случая/год до 1,7±1 на первом КВ (p=0,002), 1,4±0,9 (p=0,002) и 1,3±0,9 случая/год на втором и третьем КВ соответственно. В контрольной группе подобной положительной динамики не отмечали. Спустя 36 мес исследователи констатировали достоверные межгрупповые различия в уменьшении обострений ХОЗЛ (рис. 1). Подобное сокращение частоты обострений ХОЗЛ наблюдалось у двойных пользователей: исходная частота обострений с 2,7±0,9 случая/год уменьшилась до 1,5±0,9 (p=0,002) и 1,2±0,8 случая/год (p=0,001) на втором и третьем КВ соответственно.

Оценка функции легких и стадия ХОЗЛ

Исследователи не отмечали достоверных изменений каких-либо спирометрических показателей ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ) после применения бронходилататоров в динамике исследования в обеих группах (рис. 2). Однако на последнем контрольном визите зафиксировано недостоверное возрастание $ОФВ_1$ на 23,3 мл у вейперов по сравнению со снижением данного показателя на 4,7 мл в контрольной группе (p=0,139).

На рисунке 3 отображено изменение тяжести течения ХОЗЛ согласно классификации GOLD в основной и контрольных группах. По истечении 3-летнего периода наблюдения в группе вейперов зарегистрирована тенденция к уменьшению степени тяжести заболевания: у многих парильщиков, исходное состояние которых соответствовало IV стадии ХОЗЛ, по окончании 36 мес наблюдения диагностировали III стадию заболевания. Подобная ситуация отмечена у вейперов с ХОЗЛ III стадии: к концу исследования тяжесть заболевания соответствовала II стадии по GOLD. В контрольной группе подобные изменения отсутствовали.

Результаты CAT-теста и пробы с 6MX

В основной группе у больных, пользовавшихся ЭС, констатировано улучшение значений CAT-теста на протяжении всего исследования (во всех случаях p≤0,01). Достоверное изменение результатов CAT-теста на 3,5; 3 и 5,5 баллов на первом, втором и третьем КВ соответственно сопровождалось положительной динамикой клинического состояния. В контрольной группе подобные изменения отсутствовали. Спустя 36 мес наблюдения межгрупповые различия приобрели характер достоверных (p=0,019; рис. 4). Клинически значимое снижение результатов CAT-теста также наблюдалось у двойных пользователей.

По окончании динамического наблюдения в группе вейперов отмечалось также достоверное улучшение значений пробы с 6MX (медиана – 70 м; p=0,003) по сравнению с исходными значениями, тогда как в контрольной группе этот показатель снизился на 7,5 м (p=0,087). На последнем КВ зафиксированы достоверные межгрупповые различия (p=0,001) в значении пробы с 6MX.

Обсуждение

По данным R. Polosa и соавт. (2018), качество жизни вейперов, которые страдали ХОЗЛ и смогли отказаться от курения либо значительно сократить количества потребляемых ТС, значительно возросло, а выраженность симптомов заболевания существенно уменьшилась. Эти сведения подтверждают первоочередную значимость отказа от курения как ключевой стратегии предотвращения развития и прогрессирования ХОЗЛ.

На протяжении 3-летнего периода наблюдения только 2 (8,3%) пациента-вейпера (пользовавшиеся как ЭС, так и ТС) вернулись к курению табака. Поэтому R. Polosa и коллеги (2018) к достоинствам вейпинга относят также профилактику рецидивов курения, благодаря чему можно улучшить состояние здоровья как каждого курильщика, так и общества в целом. Авторы предполагают, что низкий уровень рецидивов среди вейперов обусловлен способностью ЭС имитировать использование ТС как на физическом, так и на поведенческом уровне. Данный вывод, учитывая низкую приверженность курильщиков ТС к традиционным программам отказа от курения, является особенно значимым для рассмотрения вейпинга с точки зрения действенной медицинской стратегии по прекращению использования табачной продукции.

В работе R. Polosa и соавт. (2018) также подчеркнут факт отсутствия неблагоприятного влияния вейпинга на функциональную активность легких у больных ХОЗЛ, отказавшихся от ТС / сокративших потребление ТС при помощи ЭС. Не менее важным является вывод о способности ЭС уменьшать частоту обострений ХОЗЛ. Эти данные соответствуют результатам других крупных популяционных исследований, в одном из которых зафиксировано снижение риска ХОЗЛ-обусловленной госпитализации на 43% (Godtfredsen N. et al., 2002), а в другом – уменьшение вероятности обострений ХОЗЛ на 22% у бывших курильщиков по сравнению с лицами, продолжающими курить (Au D. et al., 2009). Ученые предположили, что отказ от курения ТС и переход на использование ЭС сопровождаются значимым сокращением количества респираторных инфекционных заболеваний, что и приводит к уменьшению числа обострений ХОЗЛ. Еще одной сильной стороной вейпинга, по мнению R. Polosa и соавт. (2018), является положительная динамика CAT-теста и пробы с 6MX у вейперов, полностью отказавшихся от ТС / значительно сокративших количество потребляемых ТС, которая свидетельствует о значимом улучшении состояния здоровья и уровня физической активности. Однако небольшой размер исследования (n=44) не позволяет рассматривать данные, полученные этими учеными, применительно к общей популяции.

Таким образом, в настоящее время данные доказательной медицины подтверждают способность вейпинга улучшать состояние здоровья курильщиков, больных ХОЗЛ. Активный вейпинг позволяет не только существенно сократить количество выкуриваемых ТС в течение суток, уменьшая тем самым токсическое воздействие табака, но и оказать положительное влияние на общее состояние здоровья вейперов (бывших курильщиков) и течение ХОЗЛ. Имеются серьезные основания рассматривать ЭС как доступную стратегию уменьшения вреда от курения, которая обладает потенциальной способностью улучшать течение ХОЗЛ, уменьшать риск развития заболеваний/осложнений, ассоциированных с курением табака. В ближайшем будущем ожидается проведение широкомасштабных многоцентровых исследований, которые смогут подтвердить или опровергнуть точку зрения итальянских ученых.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Татьяна Можина***

Партнерский проект при содействии
«Джуул Лабс Украина»

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Нарушение системы гемостаза при сепсисе

Сепсис – это угрожающая жизни дисфункция внутренних органов, которая возникает при нарушении регуляции ответа организма на инфекцию и вызывает повреждение собственных тканей, что может привести к серьезному ухудшению состояния или смерти [1]. Согласно статистике, заболеваемость сепсисом составляет 270 случаев на 100 тыс. человек в год с уровнем смертности 26% [2]. В США приблизительно 750 тыс. случаев данной патологии регистрируется каждый год, 225 тыс. из которых являются смертельными. На пациентов с этим заболеванием расходуется около 24 млрд долларов в год. Ежегодно сепсисом страдает 3 млн новорожденных и 1,2 млн детей [3]. В связи с беременностью и родами каждая десятая смерть происходит по причине материнского сепсиса [4, 5].

Признаки и симптомы у сепсиса могут быть различными, так как данное клиническое состояние вызывается множеством возбудителей и меняет свой характер на всех этапах. К основным симптомам сепсиса относятся: повышение или понижение температуры тела, озноб, учащенное сердцебиение, ослабление пульса, низкое давление крови, олигурия, синюшность или мраморность кожи, похолодание конечностей, сильные боли или дискомфорт в теле [6-8]. Возникновение подозрения на сепсис является первым шагом к его распознаванию и диагностике.

Сепсис часто связан с изменениями системы гемостаза, начиная от субклинической активации свертывания крови (гиперкоагуляция), которая может способствовать развитию локализованной венозной тромбоэмболии, до острого ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), который характеризуется распространением микрососудистого тромбоза. Это приводит к истощению тромбоцитов и белков свертывания, вызывая кровотечение. Ключевым событием, лежащим в основе этого опасного для жизни осложнения, является чрезвычайно сильная воспалительная реакция хозяина в ответ на инфекционный агент, приводящая к сверхэкспрессии медиаторов воспаления [9].

Система гемостаза и воспаление – это тесно взаимосвязанные патофизиологические процессы, которые в значительной мере влияют друг на друга [10, 11]. Такое тесное взаимодействие между этими системами объясняется попыткой организма восстановить нормальное функционирование тканей после повреждения из-за травмы или инфекционных патогенов. Местная активация системы гемостаза является неотъемлемой частью защиты хозяина как от инфекционных, так и неинфекционных агентов. В зависимости от действия провоспалительных медиаторов при воспалении система гемостаза сдвигается в сторону прокоагулянтного состояния, чтобы активировать процесс свертывания и ингибировать антикоагулянтную и фибринолитическую активность.

Патогенез тромбообразования при сепсисе

Повышение прокоагулянтной регуляции

При сепсисе происходит повсеместная активация гемостаза, которая индуцирована патоген-связанными молекулярными структурами, такими как липополисахарид (ЛПС) и экзотоксины. Так, генерация тромбина определяется уже через несколько часов на моделях у здоровых людей при инфузии фактора некроза опухоли (TNF) и эндотоксина [12, 13]. Кроме того, повреждение эндотелия наблюдалось спустя 15 минут после инфузии ЛПС у животных [14]. Ключевым моментом этого прокоагулянтного состояния является взаимодействие между тканевым фактором (TF) и высвобождением воспалительных цитокинов. TF является ответственным за связывание и активацию фактора VII (FVII) на поверхности клеток, образуя комплекс фермент-кофактор, что приводит к усиленному продуцированию фактора Xa (FXa). Продолжаются споры по поводу первичного источника TF, так как не только эндотелиальные клетки и мононуклеарные фагоциты (моноциты и макрофаги) могут экспрессировать TF, но и клетки легкого, почек и астроциты мозга [15]. Провоспалительные цитокины – TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6) – повышаются после экспрессии TF и играют главную роль в подавлении действия природных антикоагулянтов и повреждении эндотелия [16]. Фактор активации тромбоцитов (PAF) высвобождается непосредственно после воспаления, и активированные тромбоциты способствуют ускорению тромбоза. Экспрессия P-селектина приводит к увеличению экспрессии TF и адгезии тромбоцитов к лейкоцитам и эндотелию [18]. Прилипшие к лейкоцитам и эндотелию тромбоциты служат поверхностью для генерации тромбина.

Нарушение антикоагулянтной активности

При сепсисе происходит нарушение трех эндогенных антикоагулянтов, что способствует коагулопатии на ранней стадии воспаления. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) является ранним регулятором коагуляции, который активируется TF и взаимодействием с FVIIa. TFPI, ранее известный как ингибитор внешнего пути, действует для предотвращения коагуляции в два этапа. Во-первых, TFPI связывает и ингибирует FXa. Во-вторых, комплекс TFPI-FXa связывается с TF-FVIIa и ингибирует его, тем самым предотвращая раннюю амплификацию коагуляции. При сепсисе происходит потребление и деградация TFPI, что приводит к прокоагулянтному состоянию [19]. Потребление TFPI происходит быстро из-за его относительно небольшой концентрации в плазме (~1,0-2,5 нмоль/л). В эндотелиальных клетках сосудов наблюдается снижение экспрессии TFPI за счет регуляции плазмина. Этот эффект был продемонстрирован у бабуинов, которым вводили *E. coli* и наблюдали снижение TFPI с одновременным увеличением тканевого активатора плазминогена [20]. Активированный белок C (APC) является мощным антикоагулянтом, который обладает профибринолитическими и противовоспалительными свойствами. При сепсисе нарушение функционирования APC способствует ранней гиперкоагуляции. APC активируется тромбином, связанным с тромбомодулином, а рецептор эндотелиального APC и кофактор протеина S усиливают эту активацию в несколько раз. APC протеолитически расщепляет фактор V (FV) и FVII, которые необходимы для продуцирования тромбина. Синтез APC нарушается под действием нейтрофильной эластазы. Происходит также резкое снижение экспрессии тромбомодулина под действием воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF. В конечном счете происходит подавление эндотелиального рецептора при сепсисе, ограничивая тем самым активацию APC [21]. Антитромбин (AT), или сериовая протеаза, является природным антагонистом тромбина. При сепсисе синтез AT подавляется, и его потребление существенно увеличивается из-за продолжающегося образования тромбина. Кроме того, происходит снижение мембраносвязанных гепариноподобных гликозамингликанов на поверхности эндотелия из-за действия провоспалительных цитокинов. Это снижение еще более ограничивает биологическую активность антитромбина.

Резистентность к фибринолизу

У здоровых добровольцев инфузия эндотоксина вызывала предсказуемые и быстрые изменения в системе свертывания. Во-первых, в течение 120 минут был отмечен рост маркеров воспаления (TNF, IL-6) с одновременным повышением активаторов плазминогена, указывающих на активацию эндотелия. Во-вторых, снижение уровня APC из-за ограничения доступности тромбомодулина также может играть роль в снижении фибринолиза. При сепсисе опосредованное TF-продуцирование тромбина приводит к образованию плотных сгустков, устойчивых к фибринолизу. Считается, что это опосредуется как TAFI, так и секрецией полифосфатов тромбоцитами, что делает TAFI менее эффективным [22]. Кроме того, секреция нейтрофильной эластазы снижает фибринолитические протеазы, способствующие сохранению сгустка. Продуцирование такого плотного агрегированного сгустка может быть механизмом защиты от секретируемых бактериями протеаз, которые нарушают его целостность. У пациентов с менингококковой инфекцией уровни TAFI заметно повышены, коррелируют с тяжестью заболевания и связаны с более высокой смертностью.

Повреждение эндотелия

Эндотелий сосудов является важным регулятором гемостаза и местом клеточного взаимодействия иммунных клеток. Эндотелиальные клетки опосредуют про- и противоспалительные механизмы, регулируют фибринолиз, вазомоторный тонус и обладают способностью передавать сигналы иммунным клеткам. Таким образом, эндотелий выступает в качестве важного барьера для защиты хозяина при бактериальной инвазии. Поверхностный слой эндотелиальных клеток представляет собой отрицательно заряженный микротонкий слой гликозамингликанов и гликопротеинов, называемый гликокаликс. В лучшем случае эндотелий может сбалансировать прокоагулянтные и антикоагулянтные механизмы после травмы, тем самым противодействуя образованию тромбина. Однако когда местное повреждение становится системным, как при сепсисе, баланс смещается в сторону прокоагулянтного состояния [23]. Повышенная проницаемость сосудов, вторичная по отношению к воспалению, является отличительной чертой сепсиса и вносит значительный вклад в дисфункцию органов и нарушение коагуляции. Поскольку воспаление и коагуляция тесно связаны, терапевтические методы, сопряженные с защитой эндотелия, могут помочь при этом патологическом состоянии [24-27]. Ранний сдвиг в сторону прокоагулянтного состояния опосредуется провоспалительными маркерами, которые приводят к снижению экспрессии мебраносвязанных белков, таких как тромбомодулин [28]. Повреждение эндотелия вызывает снижение экспрессии эндотелиальных рецепторов APC. Эндотелиальный клеточный апоптоз, возникающий в результате действия ЛПС или эндотоксинов, вызывает высвобождение внутриклеточного гистона, что усугубляет воспаление и индуцирует тромбоз. Разрушение эндотелия при сепсисе приводит к быстрой адгезии тромбоцитов. Это может

Таблица 1. **Патоген-индуцированная модуляция свертывания крови**

Бактерия	Белок	Цель	Результат
		Инициация коагуляции	
Все бактерии	PolyP	FXII FXIIa	Контактная фаза активации
S. aureus	Коагулаза	FII FIIa	Непротеолитическая активация
	Фон Виллебранда-связывающий белок (vWbp)	vWbp (эндотелий)	Прикрепление *S. aureus* к эндотелию
		FII FIIa	Не протеолитическая активация
		vWbp-FIIa FXIII	Стабилизация сгустка
	Фактор слипания A (ClfA) и фибринонектин-связывабщий белок A (FnbpA)	Фибриноген	*S. aureus* – связывание тромбоцитов и образование сгустка
	Staphopains A and B (ScpA, ScpB)	Высокомолекулярный кининоген биологически активный брадикинин	Проницаемость сосудов
Стрептококки группы G	Фибриноген-связывающий белок (FOG) и протеин G (PG)	FXII FXIIa	Контактная фаза комплексной сборки и активация (FXI) на поверхности бактерий
B. anthracis	Цинк-металлопротеаза InhA1	FX FXa/FII FIIa	Отложение фибрина
		Ингибирование ADAMTS13	Адгезия тромбоцитов
		Расщепление фибринового сгустка	
B. burgdorferi	Белки внешней поверхности (OspA and OspC) и Erp белки (ErpA, ErpC, ErpP)	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
H. influenzae	Поверхностный белок E (PE)	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
Streptococci spp.	Альфа-енолаза	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
B. anthracis	Альфа-енолаза	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
S. pyogenes	Плазминоген-связывающий M-подобный белок (PAM) и стрептокиназа (SK)	Плазминоген	Прямая не ферментативная активация
S. agalactiae	Skizzle (SkzL	tPA/uPA	Усиленная активация плазминогена
Y. pestis	Omptin Pla	Плазминоген	Прямая активация
		PAI-1/TAFI/ 2-AP	Инактивация серпинов
S. enterica	Omptin PgtE	PAI-1/ 2-AP	Инактивация серпинов
		Инактивация фибринолиза	
Стрептококки группы A	Коллаген-подобные белки (SclA и SclB)	TAFI и FIIa	TAFI TAFIa
		Ингибирование коагуляции	
Стрептококки группы A	Стрептококковый ингибитор комплемента	Высокомолекулярный кининоген	Ингибирование высокомолекулярным кининогеном контактной фазы активации
S. aureus	Стафилококковый суперантиген-подобный белок 10 (SSLP-10)	FII	Ингибирование связывания и активации тромбоцитов

спровоцировать микрососудистый тромбоз. Разрушение эндотелиальных клеток способствует ранней коагулопатии при сепсисе (рис. 1).

Патофизиология системы гемостаза при сепсисе

Тромбоз как защитный механизм при сепсисе

Наше понимание тромбоза и воспаления при сепсисе развивалось на протяжении десятилетий путем исследований на животных и людях. Ключевая ошибка в неправильном представлении этого процесса состояла в том, что ранние исследования проводились на животных. Обычно на моделях мышей применяют внутривенное введение эндотоксина либо ЛПС или даже живых бактерий, таких как *E.coli*. Эти модели имели тенденцию к переоценке провоспалительного ответа у хозяина [29, 30]. В этих исследованиях рассматривалось воспаление только в качестве медиатора сепсиса, что не соответствовало клиническим условиям. Так, был отмечен более высокий уровень смертности среди пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии, которые имели высокую склонность к кровотечению [30]. Эта стратегия игнорировала защитный механизм компартментализации, который включает острую фазу провоспалительного ответа в попытке изолировать бактерии или вторгшиеся организмы. Белки острой фазы (фибриноген, FV) возрастают при остром сепсисе, усиливая гиперкоагуляционный ответ [31] с одновременным снижением двух мощных природных антикоагулянтов (APC, антитромбин) и выступают как негативные белки острой фазы в этом раннем механизме защиты. Таким образом, современная модель сепсиса рассматривается как провоспалительная и антивоспалительная или MARS – Mixed Antiinflammatory Response Syndrome (синдром смешанного антивоспалительного ответа).

Полифосфаты

Высокомолекулярные неорганические полифосфаты (ПолиФ) представляют собой линейные полимеры ортофосфорной кислоты, в которых фосфорные остатки соединены между собой фосфоангидридными связями. Количество фосфатных остатков в молекулах полифосфатов, присутствующих в живых клетках, может изменяться от 3 до 1000. Эти соединения являются для живых клеток не только резервом фосфора, но и энергии. ПолиФ имеются практически у всех групп организмов. В наибольшем количестве они накапливаются в клетках микроорганизмов, в частности в некоторых бактериях. Период полураспада ПолиФ очень короткий из-за их расщепления под действием фосфатаз [32]. Среднего размера $ПолиФ_{60-80}$ высвобождаются при активации тромбоцитов и тучных клеток. Они способны индуцировать активацию фактора XII (FXII) лишь в случае их большого количества [33]. В присутствии фибрин-полимеров, ассоциированных с $ПолиФ_{60-80}$, α-FXIIa может превратить связанный с фибрином плазминоген в плазмин, в результате чего внутренняя фибринолитическая активность преодолеет антифибринолитические свойства [34]. Интересно, что активированные тромбоциты могут удерживать $ПолиФ_{60-80}$ на их поверхности в виде нерастворимых сферических наночастиц с двухвалентными ионами металлов (Ca^{2+}, Zn^{2+}). Эти наночастицы обеспечивают более высокий размер и способны выступать в роли триггера для контактной активации [35]. Бактериями и дрожжами высвобождается также крупный нерастворимый $ПолиФ_{150-200}$, который способен поддерживать активацию FXIIa и участвовать в генерировании тромбина независимо от FXI. ПолиФ может связывать фибрин-мономеры, что приводит к образованию сгустков с пониженной жесткостью и повышенной деформированностью [36]. Кроме того, $ПолиФ_{150-200}$ включается в фибриновую сетку, тем самым ингибируя фибринолиз.

Патоген-индуцированная модуляция свертывания крови

Многие бактерии могут вызывать свертывание крови по зависимому от ПолиФ пути. Для этого они используют специфические методы для индуцирования тромбина и образования фибрина [37-44] (табл. 1).

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Недавно был описан новый механизм антимикробного действия нейтрофилов. Оказалось, что нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входят ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза. Эти структуры были названы «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (Neutrophil Extracellular Traps, NETs или НВЛ). Вначале цель данного явления была не ясна. Тем не менее сразу было высказано предположение, что сетеподобные структуры изолируют и уничтожают грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибковые патогены [45-47]. НВЛ играют важную роль в защите хозяина не только при врожденном иммунитете, но и через прокоагулянтные механизмы:

- отрицательно заряженная ДНК представляет собой активированную поверхность для сборки факторов свертывания, в том числе контактной фазы;
- ферментативное ингибирование TFPI и тромбомодулина с помощью эластазы нейтрофилов;
- прямая активация тромбоцитов гистонами [48].

Последние данные подтверждают прямую активацию ДНК и гистонов больше, чем непосредственно самих нейтрофильных внеклеточных ловушек [49]. Высокие уровни циркулирующих

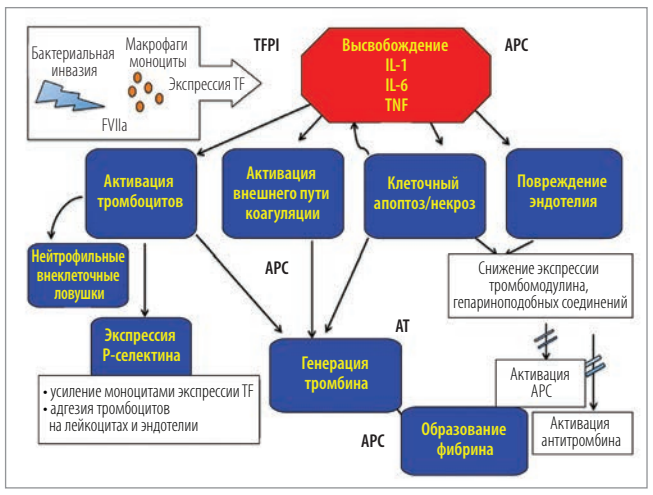


Рис. 1. Пути активации коагуляции при сепсисе

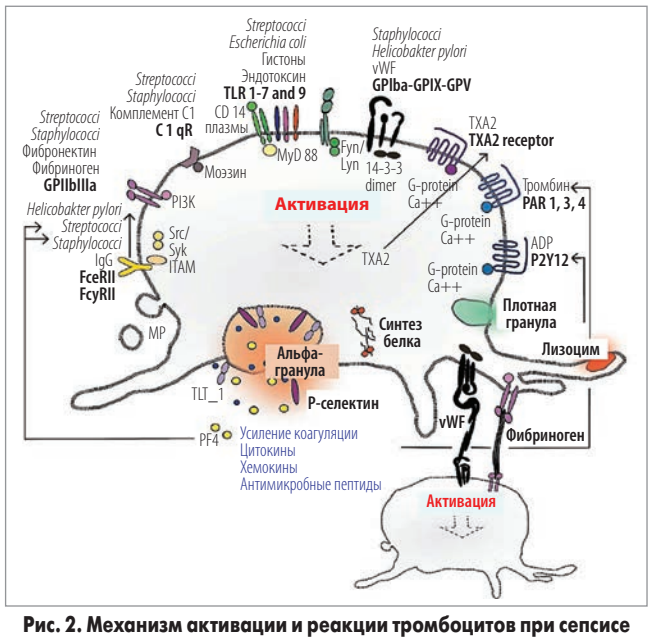


Рис. 2. Механизм активации и реакции тромбоцитов при сепсисе

гистонов были обнаружены при септическом шоке. Инфузия гистонов индуцирует внутрисосудистую коагуляцию с развитием тромбоцитопении и увеличением Д-димера. В экспериментальных моделях антигистоновые антитела предотвращали повреждения легких и сердца. С-реактивный белок может связываться с гистонами и снижать гистон-индуцируемое повреждение эндотелиальных клеток [50].

Медиаторы воспаления

Главным механизмом, ответственным за нарушение гемостаза у септических больных, считается неконтролированное действие воспалительных медиаторов.

Цитокины

Эндотоксины ЛПС являются компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий, которые ответственны за многие случаи сепсиса. Внедрение эндотоксина в системную циркуляцию вызывает выработку провоспалительных цитокинов. Последующее повреждение ткани усугубляется через образование свободных радикалов, генерируемых активированными лейкоцитами. Этот дисбаланс в нормальном гемостазе приводит к образованию тромбов в сосудах малого и среднего калибра и к потере тонуса сосудов.

Фактор некроза опухоли

TNF синтезируется в макрофагах и появляется одним из первых цитокинов в кровообращении. Играет важную роль в инициировании воспалительного цитокинового каскада и повреждении ткани. TNF оказывает влияние на моноциты, нейтрофилы и эндотелий сосудов, вызывая продуцирование провоспалительных цитокинов (1b, 6 и 8). Кроме того, стимулирует выработку молекул адгезии, таких как межклеточная молекула адгезии-1, Е-селектин.

Таблица 2. **Лабораторные коагуляционные тесты при сепсисе**

	Сепсис	Септический шок
Стадия инициирования		
TF	↑	↑
FVII	↓	↓
Стадия амплификации		
Тромбин – антитромбин	↑	↑
Фрагменты протромбина 1 и 2	↑	↑
Фибринолиз		
Д-димер	↑	↑
Тканевой активатор плазминогена	↑	↑
Плазминоген	↓	↓
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑	↑
Альфа-2-антиплазмин	Норма	Норма
Ингибитор пути TF (плазма)	↑	Нет данных
Плазмин – антиплазмин комплекс	↑	↑
Природные антикоагулянты		
Активированный протеин С	↓	↓
Антитромбин	↓	↓
Протеин S	Норма	↓

Механизмы активации тромбоцитов при сепсисе

В интактной системе кровообращения тромбоциты циркулируют с высокой скоростью сдвига и находятся в неактивном состоянии благодаря простациклину и оксиду азота, выделяемых эндотелиальными клетками. При сепсисе воспаление вызывает коагуляцию и приводит к чрезмерному образованию тромбина, который является важным агонистом тромбоцитов. Тромбин действует на тромбоциты в первую очередь за счет необратимого связывания с клеточными PAR-рецепторами (Protease-Activated Receptors), присутствующими на мембране тромбоцитов. При отщеплении N-концевого фрагмента у этих рецепторов происходит их активация. Рецептор PAR1 считается главным, высокоаффинным рецептором тромбина, в то время как PAR4 вносит вклад в активацию тромбоцитов, главным образом в условиях ингибирования PAR1 [51]. Кроме того, патогенез сепсиса характеризуется активацией эндотелия, которая приводит к экспрессии на эндотелиальных клетках субэндотелиального коллагена, vWF и тканевого фактора. Коллаген и vWF могут связываться с рецепторами тромбоцитов GPVI и GPIb -GPIX-GPV, а тканевой фактор дополнительно инициирует внешний путь коагуляции приводя к продуцированию больших количеств тромбина [52]. При бактериальной инфекции активируется также система комплемента. Эта активация приводит к образованию белков, которые способствуют лизису и опсонизации микроорганизмов. Происходит регуляция воспалительной реакции, при которой имеется связь между врожденным и адаптивным иммунным ответом. Было показано, что C1q дополнительно может активировать тромбоциты через рецептор C1qR. Активация через FcγRIIa зависит от IgG и GPIIb/IIIa. Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) связывается с бактериями и уменьшает время задержки агрегации. Циркулирующие патогены и высвобождающиеся патоген-ассоциированные молекулярные структуры, такие как гистоны, участвуют в активации тромбоцитов во время сепсиса через сигнализацию TLR. Активированный GPIIb/IIIa опосредует активацию тромбоцитов благодаря своей способности связывать растворимый фибриноген. Активация тромбоцитов усиливается через коагуляционный каскад, высвобождение TXA2 и ADP, приводит к изменению их формы, образованию агрегатов, выделению биологически активных веществ из гранул (рис. 2).

Лабораторные тесты

Какой-либо один лабораторный тест не способен диагностировать и стратифицировать сепсис-индуцированную коагулопатию. Такие классические лабораторные тесты, как протромбиновое время, активированное частичное протромбиновое время и определение концентрации фибриногена, имеют существенное ограничение, которое заключается в том, что при их использовании невозможно оценить вклад тромбоцитов. В качестве диагностических тестов при сепсисе используют лабораторные тесты, представленные в таблице 2.

Однако следует отметить, что многие из этих тестов относятся к категории «анализы только для исследований». Это значит, что они выполняются только в специализированных лабораториях и не относятся к рутинным исследованиям. Более того, как и в случае выполнения классических тестов, здесь не учитываются такие важные факторы, как эндотелиальное взаимодействие, кислородное напряжение, давление крови, то есть те важные параметры, характерные для системы свертывания в условиях in vivo. Поэтому в последнее время в отделениях реанимации и интенсивной терапии все чаще стали использовать для характеристики коагулопатии при сепсисе такие методы, как тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) [53-57].

Выводы

В основе сепсиса лежит формирование реакции генерализованного воспаления, которое инициировано инфекционным агентом. Причина органно-системных расстройств заключается в неконтролируемом выбросе эндогенных медиаторов воспаления и недостаточностью механизмов, ограничивающих их повреждение. Сепсис и его осложнения представляют собой нарастающую по своей тяжести последовательность клинических и патофизиологических фаз: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Нарушения в системе гемостаза являются одним из главных патогенетических звеньев развития органной патологии при сепсисе. Система гемостаза реагирует на сепсис активацией свертывания, снижением активности природных антикоагулянтов и фибринолитической активности плазмы крови, что создает условия для микротромбирования и играет важную роль в формировании СПОН. С помощью традиционных тестов, таких как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, определение концентрации фибриногена, эту активацию свертывания крови при сепсисе у большинства больных выявить невозможно. Для этих целей используют методы ТЭГ или ROTEM.

Список литературы находится в редакции.

Профиль альвеолярной микробиоты у пациентов с ТБ легких и ИП

У пациентов с различными заболеваниями легких было продемонстрировано наличие легочной микробиоты человека, главным образом в образцах мокроты. Однако для изучения альвеолярной микробиоты образец бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) представлен средой нижних дыхательных путей (НДП). В настоящее время не известно, существует ли специфический профиль альвеолярной микробиоты при заболеваниях легких человека, таких как туберкулез (ТБ) и интерстициальная пневмония (ИП).

Методы. Образцы БАЛ 6 пациентов с активной формой ТБ, 6 пациентов с ИП и 10 здоровых добровольцев были использованы для выделения ДНК с последующей амплификацией полного бактериального гена 16S рибосомальной РНК (16S рДНК). 16S рДНК секвенировали с помощью настольного секвенсора MiSeq, данные анализировали с помощью программного обеспечения QIIME для определения таксономической группы.

Результаты. Альвеолярная микробиота у больных ТБ, пациентов с ИП и здоровых добровольцев характеризовалась 6 доминирующими типами: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Cyanobacteria*. Значительное снижение представителей отдела *Firmicutes* наблюдалось у пациентов с ИП. У пациентов с ТБ и ИП альвеолярная микробиота характеризовалась значительным снижением численности рода *Streptococcus*, отмечалось увеличение численности микобактерий у больных ТБ и уменьшение распространенности *Acinetobacter* у пациентов с ИП по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. При этом между пациентами с ТБ и участниками с ИП наблюдалось важное различие: у первых количество *Fusobacterium* было значительно ниже. Единичные роды, которые были менее многочисленными у пациентов, чем у здоровых добровольцев, были охарактеризованы для каждой исследуемой группы.

Выводы. Это исследование показывает, что профиль альвеолярной микробиоты в образцах БАЛ больных с ТБ и ИП, представляющих инфекционные и неинфекционные заболевания легких соответственно, характеризуется меньшим разнообразием.

Vázquez-Pérez J.A. et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. Microb Pathog. 2019.

Результаты биопсии легкого при тяжелой болезни легких, связанной с использованием электронных сигарет

Целью данной работы было описать результаты биопсии легкого при вейп-ассоциированном повреждении легких (EVALI).

Методы. Были проанализированы биопсии легких 8 пациентов с EVALI.

Результаты. Биопсия была проведена у 8 мужчин (в возрасте от 19 лет до 61 года) с респираторными симптомами после использования электронных сигарет. Исследование на наличие инфекций дало отрицательный результат во всех случаях, также не было получено никаких доказательств в пользу другой этиологии патологического состояния. Визуализационные методы показали диффузные двусторонние изменения в виде матового стекла у всех пациентов. Большинство пациентов выздоравливали при лечении кортикостероидами, был зарегистрирован один летальный исход. Биопсии легких (7 трансбронхиальных, 1 хирургическая) показали острое повреждение легких, включая организующуюся пневмонию и/или диффузное альвеолярное повреждение. Общей особенностью было наличие фибриновых пробок, гиалиновых мембран, фибринозного экссудата, гиперплазии пневмоцитов 2 типа и интерстициальной организации. В некоторых случаях отмечался скудный хронический интерстициальный воспалительный инфильтрат. Хотя во всех случаях отмечалось присутствие макрофагов в воздушных пространствах, эта особенность не была значимой, а свойства, типичные для экзогенной липоидной пневмонии, отсутствовали.

Выводы. Результаты гистопатологического исследования у пациентов с EVALI характеризуется наличием острых патологических изменений в легких. Это подтверждает мнение о том, что вейпинг может вызывать серьезное легочное повреждение.

Mukhopadhyay S. et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). Am J Clin Pathol. 2019.

Бронходилатационный тест с ингаляционным сальбутамолом в сравнении с бронхопровокационной пробой с метахолином при установлении диагноза астмы: одинакова ли диагностическая ценность?

Бронхопровокационная проба с метахолином и бронходилатационный тест с сальбутамолом являются ключевыми тестами в клинической практике для установления диагноза астмы. Целью данного исследования было оценить соответствие между двумя тестами и выяснить, действительно ли они идентифицируют одну и ту же популяцию пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Методы. Было проведено ретроспективное исследование с использованием базы данных клиники, специализирующейся на лечении БА, чтобы оценить, насколько эффективна бронхопровокационная проба с метахолином по сравнению с бронходилатационным тестом с сальбутамолом у нелеченных пациентов с рецидивирующими или хроническими симптомами, позволяющими заподозрить БА. Было отобрано 194 нелеченных пациента с исходным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥70%, которым с интервалом от 7 до 14 дней были проведены бронходилатационный тест с сальбутамолом и бронхопровокационная проба. Положительным ответом на бронхопровокационную пробу была концентрация метахолина, вызывающая 20% снижение $ОФВ_1$ ≤16 мг/мл, тогда как положительный результат бронходилатационного теста выражался в обратимости бронхообструкции с 400 мкг ингаляционного сальбутамола ≥12% от исходного уровня и 200 мл.

Результаты. В целом диагноз БА был подтвержден в 91% случаев с отрицательными результатами обоих тестов у 9% пациентов. Изолированный положительный ответ на метахолин был обнаружен у 71% лиц, двойные положительные ответы на оба теста – у 17%, в то время как значительный положительный ответ на бронходилатационный тест с сальбутамолом был редким (3%). Не было отмечено корреляции между провокационной концентрацией метахолина, вызывающей снижение $ОФВ_1$ на 20% (провокационная концентрация метахолина 20 – ПК20М), и величиной обратимости обструкции с сальбутамолом (p=0,10). Исходное отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) обратно коррелировало с обратимостью обструкции с сальбутамолом (p<0,001), но не с ПК20М (p=0,1). Не было обнаружено различий между группами по демографическим и иммуновоспалительным признакам, включая долю эозинофильной БА.

Выводы. Бронхопровокационная проба с метахолином превосходит по диагностической ценности бронходилатационный тест с сальбутамолом при БА (не учитывая пациентов с выраженным воспалительным профилем). Исходная обструкция дыхательных путей является прогностическим фактором в отношении величины обратимости, но не гиперчувствительности.

Louis R. et al. Bronchodilation Test with Inhaled Salbutamol Versus Bronchial Methacholine Challenge to Make an Asthma Diagnosis: Do They Provide the Same Information? J Allergy Clin Immunol Pract. 2019.

Фатальная эмпиема плевры, ассоциированная с *Legionella pneumophila* серогруппы 1: описание случая

Legionella pneumophila – грамотрицательная внутриклеточная палочковидная бактерия, представленная 16 различными серогруппами. Известно, что чаще всего она вызывает пневмонию у лиц с такими факторами риска, как иммунодефицитные состояния, курение, хроническая органная недостаточность, возраст старше 50 лет. Хотя при легионеллезе часто встречается парапневмонический плевральный выпот, эмпиема плевры отмечается очень редко. В этом исследовании сообщается о фатальном случае эмпиемы плевры, вызванной *L. pneumophila* серогруппы 1 у 81-летнего мужчины с множественными факторами риска.

Клинический случай. Мужчина в возрасте 81 года поступил в отделение неотложной помощи с одышкой длительностью 3 нед, лихорадкой и болью в левой части груди. В числе сопутствующих патологических состояний были лимфолейкоз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, анамнез курения отсутствовал. Рентгенография грудной клетки и компьютерная томография подтвердили наличие массивного выпота в плевральной полости слева. При пункции обнаружен экссудат желтого цвета, в котором не выявлено стандартных бактериальных культур. Несмотря на внутривенную антибиотикотерапию цефотаксимом, состояние пациента ухудшалось, ввиду чего через 10 дней был проведен торакоцентез с эвакуацией 2 л гнойного экссудата. У больного прогрессировала тяжелая гипоксемия и возникла полиорганная недостаточность. Пациент получал антибиотикотерапию цефепимом и амикацином и адекватное лечение симптоматического шока, тем не менее он скончался вследствие неконтролируемого сепсиса. На следующий день из культур хирургических образцов плевральной жидкости был получен штамм *L. pneumophila* серогруппы 1, что согласуется с диагнозом легионеллезного поражения плевры.

Выводы. *L. pneumophila* следует учитывать в качестве этиологического фактора у пациентов с множественными факторами риска и эмпиемой плевры неуточненной этиологии, резистентной к обычной антибиотикотерапии.

Maillet F. et al. Fatal Legionella pneumophila serogroup 1 pleural empyema: A case report. World J Crit Care Med. 2019.

Прогноз ХОЗЛ зависит от тяжести обострений в анамнезе: популяционный анализ

Различия в анамнезе обострений могут повлиять на прогноз хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Выдвинута гипотеза о том, что прогноз различается у лиц с анамнезом обострений, купированных медикаментозным лечением (обострения умеренной степени тяжести), и пациентов с наличием в анамнезе обострений, приведших к госпитализации (обострения тяжелой степени).

Методы. В исследовании принимали участие 98 614 взрослых. За период с 2003 по 2013 год на основании данных истории обострений оценивался риск обострений умеренной степени тяжести и тяжелых обострений, госпитализаций по поводу пневмонии, а также смерти от респираторной патологии и от всех причин.

Результаты. Из 6545 участников с ХОЗЛ 6290 не имели обострений в предыдущем году, у 109 было зафиксировано одно обострение умеренной степени тяжести, у 108 – ≥2 обострения умеренной степени тяжести, у 38 – ≥1 тяжелое обострение. За 9,4 года наблюдения имели место 926 обострений умеренной степени тяжести и 244 тяжелых обострения, 477 пневмоний и 707 случаев смерти, в том числе 69 – вследствие респираторных заболеваний. По сравнению с лицами без предшествующих обострений функция легких и скорригированные с поправкой на симптомы коэффициенты риска (КР) для будущего обострения умеренной степени тяжести составили 4,68 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,31-6,62) для лиц с одним предыдущим обострением умеренной степени тяжести, 21 (95% ДИ 13-33) – для пациентов с ≥2 предыдущими обострениями умеренной степени тяжести и 5,30 (95% ДИ 3,44-8,15) – для участников с ≥1 предшествующим тяжелым обострением. Соответствующие показатели КР составили 1,62 (0,78-3,34), 1,29 (0,57-2,89) и 5,43 (2,56-12) для обострений тяжелой степени, 1,86 (1,06-3,27), 1,74 (1,01-2,99) и 4,85 (2,94-8,02) для пневмонии, 0,53 (0,10-2,99), 1,65 (0,53-5,17) и 2,98 (1,14-7,83) для смерти от респираторных заболеваний и 1,34 (0,79-2,29), 1,57 (1,00-2,47) и 1,49 (0,85-2,62) для смерти от всех причин.

Выводы. У лиц с обострениями ХОЗЛ, приведшими к госпитализации, в анамнезе прогноз был намного хуже по сравнению с теми, у кого в анамнезе отмечались только обострения, купированные медикаментозным лечением без госпитализации.

Çolak Y. et al.Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. Respir Med. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

ALKALOID
SKOPJE

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР

СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
Діюча речовина: cefixime;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Гранули для приготування суспензії
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Код АТХ J01D D08.
Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 дні в, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ ВИБІР[6]

93,9%*

«Золотий» стандарт протизапальної терапії![1]

- Збалансований інгібітор ЦОГ[2**]
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама[3]
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом[4]
- Не впливає на метаболізм хряща[5**]
- Можливість індивідуального підбору дози[6]
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок[6]

* інгібування простагландину E_2[7]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.
Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.
Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фаринготонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).
Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.
Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння та інше.
За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл®№75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

РП №UA/9701/01/01, №UA/9701/02/01, №UA/9701/02/02, №UA/9701/04/01

1. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.
2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563–7568, June 1999, Pharmacology.
3. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.
4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.
5. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 —1421.
6. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.
7. A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40; 1109

** Дослідження «in-vitro».

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

UA-DIC-04-2019-V1-PRINT. Затверджено 24.07.2019

BERLIN-CHEMIE
MENARINI