

Подходы к антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ

В последние десятилетия в мире наблюдается рост заболеваемости хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ): в 2002 г. оно стало причиной смерти 2,74 млн больных. Это тесно связано с такими факторами риска, как курение, неблагоприятная экологическая ситуация, вредные условия работы. Учитывая огромные масштабы проблемы и высокую частоту неблагоприятных осложнений патологии, в настоящее время ведущие мировые эксперты прилагают максимальные усилия, направленные на профилактику и оптимизацию лечения заболевания, что находит отражение в международных согласительных документах.

Проблемы современной диагностики и антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ в докладе «Обострения ХОЗЛ и антибактериальная терапия», представленном на научно-практической конференции «Избранные вопросы терапии в государственных и международных согласительных документах» (13-14 марта 2012 года, г. Винница), подробно осветила член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.

— В декабре 2011 г. вышла новая редакция стратегии GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), регламентирующей подходы к диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ. Большое внимание в ней уделено проблеме обострений ХОЗЛ, обуславливающих в последующем течение заболевания и тактику ведения пациента. При оценке тяжести течения ХОЗЛ учитывают частоту обострений и наличие сопутствующей патологии.

В новой редакции GOLD представлена обновленная система оценки симптомов. Раньше их определяли на основе громоздких и порой трудных для заполнения опросников, а также жалоб пациента. Сейчас с целью оценки тяжести заболевания используются два теста: COPD Assessment Test (CAT) и система mMRC. Это краткие анкеты, простые в заполнении, но дающие возможность достаточно точно оценить состояние пациента. Сумма баллов (максимум — 40) отражает, насколько ХОЗЛ влияет на качество жизни больного. Отмечена прямая зависимость частоты обострений и значения данного показателя.

Адекватная оценка риска обострений способствует выбору оптимальной тактики ведения пациента. Для оценки риска следует учитывать анамнез обострений и спирометрические показатели. Наличие у больного ≥ 2 обострений в течение года и $ОФВ_1$ меньше 50% свидетельствуют о высоком риске развития обострений. Следует помнить, что проведение спирометрии в период обострения не имеет клинической значимости.

Термин «обострение» в новой редакции GOLD трактуется как острое событие, характеризующееся усугублением респираторных симптомов пациента, выходом их за рамки обычной ежедневной вариабельности, что требует коррекции терапии.

Диагностический алгоритм в случае ХОЗЛ предполагает:

- изучение газового состава крови (в стационаре; показатели $PaO_2 \geq 8,0$ кПа, $PaCO_2 \geq 6,7$ кПа при спонтанном дыхании свидетельствуют о дыхательной недостаточности);
- рентгенологическое исследование (выполняется с целью исключения другой патологии);
- проведение электрокардиографии (для диагностики сопутствующей патологии);

- оценку показателей общего (полицитемия, анемия или признаки кровотечения) и биохимического анализа крови;

- микроскопическое исследование мокроты (в частности, гнойность мокроты служит показателем к назначению антибактериальных препаратов).

Как правило, причиной обострения ХОЗЛ является инфекция дыхательных путей (и вирусная, и бактериальная): среди основных этиологических факторов развития обострений ХОЗЛ на долю инфекционных патогенов приходится приблизительно 80% случаев.

Данные А.Я. Дзюблика и соавт., а также зарубежных авторов показывают, что основными возбудителями обострений ХОЗЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелым течением заболевания могут выявляться *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Для купирования возникшего обострения ХОЗЛ используются бронхолитические препараты — β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) в монотерапии или в комбинации с антихолинэргическими препаратами. Применение системных кортикостероидов показано только в период обострения заболевания; доказано влияние средств этого класса на сокращение времени выздоровления, улучшение функции легких, снижение риска раннего рецидива и предотвращение последующих обострений.

Возможно назначение больным с обострением ХОЗЛ комбинированного лечения ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами пролонгированного действия. Пациентам также может быть рекомендовано проведение комбинированной бронхолитической терапии β_2 -агонистами пролонгированного действия в сочетании с антихолинэргическими препаратами, оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких.

Заметное нарастание интенсивности симптомов, тяжелое течение болезни, появление новых симптомов, недостаточный ответ на терапию, наличие сопутствующей патологии, пожилой возраст и невозможность адекватного домашнего ухода являются факторами, при наличии которых врач должен рассмотреть вопрос о госпитализации больного.

Критерии инфекционного обострения ХОЗЛ были описаны Anthonisen и соавт. еще в 1987 г. К так называемым большим критериям относятся появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты, к малым — наличие инфекции верхних дыхательных путей, повышение температуры тела, усиление кашля и свистящее дыхание. Согласно классификации выделяют три типа обострений ХОЗЛ: I тип — наличие 3 больших критериев, II тип — наличие 2 больших критериев, III тип — наличие 1 большого критерия в сочетании как минимум с 1 малым критерием.

Какие же подходы к проведению антибактериальной терапии с целью купирования обострений



Т.А. Перцева

ХОЗЛ регламентированы в последней версии GOLD? Назначение антибактериальной терапии (курсом 5-10 дней) рекомендуется пациентам с I и II (при наличии гнойной мокроты) типом обострения ХОЗЛ, а также больным, требующим искусственной вентиляции легких; также целесообразно выполнение у перечисленных категорий посева мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

В соответствии со стратегией GOLD в качестве эмпирической антибиотикотерапии с учетом локальных особенностей используются препараты 3 классов: аминопенициллины, макролиды, тетрациклин.

С учетом высокой (11,6%) распространенности β -лактамазпродуцирующих штаммов *H. influenzae* оптимальной тактикой представляется назначение пациентам с частыми обострениями ХОЗЛ, тяжелой обструкцией или потребностью в искусственной вентиляции легких защищенных аминопенициллинов, в частности амоксицилина/клавулата, чувствительность к которому указанных штаммов достигала 100% (табл.).

Таблица. Чувствительность *H. influenzae* (в том числе β -лактамазпродуцирующих штаммов) к антибиотикам, используемым для лечения обострений ХОЗЛ

Препарат	Чувствительность <i>H. influenzae</i> , %	Штаммы, вырабатывающие β -лактамазы, %
Амоксицилин/клавулат	99,7	100
Цефиксим	99,5	-
Цефаклор	93,8	94,5
Азитромицин	85,7	93,2
Кларитромицин	84,7	94,3

Что касается вакцинации (противогриппозной и противопневмококковой), то при принятии решения руководство GOLD рекомендует ориентироваться на локальные рекомендации. Вакцинация против гриппа проводится ежегодно. Вакцинация против пневмококка рекомендована больным ХОЗЛ старше 65 лет, а также пациентам моложе 65 лет при $ОФВ_1 < 40\%$ от должного или наличии клинически значимой сопутствующей патологии.

Лечение обострений ХОЗЛ минимизирует их последствия и предотвращает развитие последующих обострений, увеличивает длительность периода ремиссии, улучшая качество жизни больного.

Подготовил Владимир Руцак



АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

Эффективность амоксициллина в лечении острого риносинусита

Несмотря на то что доказательства эффективности антибактериального лечения острого риносинусита (ОР) остаются ограниченными, в настоящее время частота назначений противомикробных средств при данной патологии является достаточно высокой.

Сравнение эффективности амоксициллина и симптоматических средств в терапии ОР у взрослых пациентов легло в основу организованного в США J.M. Garbutt и соавт. рандомизированного плацебо контролируемого исследования.

В испытании приняли участие больные с неосложненным ОР из 10 городов штата Миссури, получавшие 10-дневный курс амоксициллина (1500 мг/сут в 3 приема) либо плацебо. При необходимости всем пациентам назначали симптоматическое лечение продолжительностью до 5-7 дней для купирования боли, лихорадки, кашля, заложенности носа.

В качестве первичной конечной точки было выбрано улучшение качества жизни больных спустя 3-4 дня от начала лечения, оценка которого проводилась при помощи опросника SNOT-16 (Sinopasal Outcome Test-16); в качестве вторичной – динамика симптомов заболевания и изменений функционального состояния пациентов, возникновение рецидива, субъективная удовлетворенность лечением и его побочные эффекты. Анализ первичных и вторичных исходов ОР осуществлялся путем телефонных интервью на 3, 7, 10-й и 28-й день от начала терапии.

В наблюдение были включены 166 взрослых пациентов (36% лиц мужского пола), рандомизированных на две группы: получавших амоксициллин (n=85) и плацебо (n=81). Наряду с антибактериальной симптоматическую терапию получали 94% пациентов группы приема амоксициллина и 90% больных контрольной группы (p=0,34). В ходе исследования различий в качестве жизни участников двух групп выявлено не было как на 3-й день (регресс 0,59 в группе амоксициллина и 0,54 в контрольной группе, разность средних 0,03; 95% ДИ от -0,12 до 0,19), так и на 10-й (разность средних 0,01; 95% ДИ от -0,13 до 0,15). Тем не менее на 7-й день от начала лечения эффективность амоксициллина оказалась выше по сравнению с таковой симптоматической терапии (разность средних 0,19; 95% ДИ 0,024-0,35). Статистически значимые различия в отношении улучшения симптомов ОР на 3-й (37 против 34% соответственно; p=0,67) и на 10-й день (78 против 80% соответственно; p=0,71) отсутствовали, в то время как на 7-й день в группе амоксициллина большее количество пациентов отмечали регресс симптомов заболевания, что было подтверждено статистически (74 против 56% соответственно; p=0,02). В отношении достижения больными вторичных конечных точек достоверных различий между группами зарегистрировано не было, серьезных побочных эффектов на протяжении всего периода наблюдения не отмечено.

Garbutt J.M., Banister C., Spitznagel E., Piccirillo J.F. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(7): 685-692.

Фидаксомицин в лечении инфекции Clostridium difficile

Фидаксомицин – новый макролидный антибиотик, воздействующий преимущественно на *C. difficile* и характеризующийся минимальной активностью по отношению к нормальной микрофлоре. После приема препарата внутрь незначительное количество фидаксомицина абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, благодаря чему большая часть средства выводится из организма с калом.

Исследования in vitro продемонстрировали высокий уровень антибактериальной активности фидаксомицина в отношении *C. difficile*. Минимальная ингибирующая концентрация препарата, необходимая для подавления роста 90% штаммов *C. difficile*, составила 0,125-0,5 мкг/мл, а активность фидаксомицина была в 2-8 раз больше, чем таковая ванкомицина и метронидазола. В то же время новое противомикробное средство отличалось от ванкомицина и метронидазола более длительным постантибиотическим эффектом по отношению к указанному возбудителю.

В двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях III фазы подтверждена сопоставимая эффективность перорального приема 200 мг фидаксомицина каждые 12 ч и 125 мг ванкомицина каждые 6 ч в течение 10 дней при лечении инфекции *C. difficile*. Кроме того, терапия фидаксомицином ассоциировалась с более низкой частотой рецидивов и более высокими темпами излечения (устойчивым клиническим ответом, разрешением диареи без рецидива) по сравнению с применением ванкомицина. Переносимость нового антибиотика в проведенных исследованиях характеризовалась как благоприятная и в целом была сопоставима с таковой ванкомицина.

Полученные результаты позволяют рассматривать фидаксомицин как новое альтернативное средство для лечения инфекции *C. difficile*, обладающее эффективностью и переносимостью, сопоставимыми с таковыми ванкомицина.

Duggan S.T. *Drugs*. 2011 Dec 24; 71(18):2445-56. doi: 10.2165/11208220-000000000-00000.

Определение прокальцитонина для диагностики пневмонии у пациентов с жалобами на одышку: результаты исследования BACH

Целью проспективного международного исследования BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) стало определение роли биомаркера прокальцитонина (ПКТ) в диагностике пневмонии у больных, обратившихся в отделения неотложной помощи в связи с жалобами на одышку. В ходе наблюдения 1641 пациенту были проведены соответствующие клинические обследования, дополненные определением уровня ПКТ и других биомаркеров. Оценка исходов заболевания осуществлялась спустя 90 дней.

Во всех случаях диагноз пневмонии определялся на основании четко валидированных рекомендаций. Анализ полученных данных указывает на то, что диагностический алгоритм, включавший определение уровня ПКТ, позволил более точно (площадь под кривой 72,3%) по сравнению с другими индивидуальными клиническими показателями верифицировать пневмонию, в том числе и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и острой сердечной недостаточностью. При этом комбинированная оценка врачом вероятности наличия у больного пневмонии и установленного уровня ПКТ повышала точность диагностики до 86% и более у всех больных.

Кроме того, в ходе исследования было установлено, что у пациентов с острой сердечной недостаточностью и повышенным уровнем ПКТ (>0,21 нг/мл) исход заболевания был хуже, если они не получали антибактериальные препараты (p=0,046). В свою очередь, у больных с низкими значениями ПКТ (<0,05 нг/мл) регистрировался лучший исход заболевания, если им не была назначена противомикробная терапия (p=0,049).

Таким образом, определение уровня ПКТ может способствовать установлению диагноза пневмонии, особенно в диагностически сложных случаях. В то же время определение концентрации ПКТ упрощает процесс принятия решения о целесообразности назначения антибактериальных

средств пациентам, госпитализированным в связи с острой сердечной недостаточностью и подозрением на сопутствующую бактериальную инфекцию.

Maisel A. et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb 2.

Роль эритропоэтина в профилактике амикацининдуцированной нефропатии

Аминогликозиды – широко используемые в клинической практике антибактериальные средства, обладающие бактерицидным действием. Тем не менее применение данного класса антибиотиков значительно ограничено их нефротоксичностью, реализуемой за счет оксидантного повреждения ткани почек. Открытие плейотропных эффектов эритропоэтина (ЭПО), выражающихся в антиапоптотическом и антиоксидантном действии при остром ишемическом или токсическом повреждении почек, легло в основу исследования ренопротекторного потенциала ЭПО на модели амикацининдуцированной нефропатии у крыс.

В эксперименте 28 крыс были разделены на 4 группы: подопытным из 1-й группы вводили физиологический раствор, 2-й – амикацин (1,2 г/кг внутривенно), 3-й – амикацин (1,2 г/кг) на фоне предварительного внутривенного введения ЭПО (2000 МЕ/кг), 4-й – только ЭПО (2000 МЕ/кг). Спустя 24 ч после последней инъекции у животных были взяты образцы почечной ткани для гистопатологического исследования, а также пробы крови для определения уровня креатинина сыворотки и азота мочевины.

Анализ результатов исследования показал, что содержание азота мочевины в сыворотке крови крыс 2-й группы было в 2 раза выше (26,6±3,9 мг/дл) такового у испытуемых 1-й группы (13,1±0,4 мг/дл), что свидетельствовало о значительной почечной дисфункции, вызванной применением амикацина (p<0,01). В то же время уровень мочевины крови был значительно ниже у крыс, предварительно получивших инъекцию ЭПО (15,9±0,9 мг/дл). Наиболее выраженные явления тубулярного некроза регистрировались в группе амикацина, в то время как у крыс, которым предварительно был введен ЭПО, отмечалось существенное уменьшение гистологически подтвержденного повреждения почек.

Таким образом, результаты данного экспериментального исследования свидетельствуют о наличии у ЭПО нефропротекторного эффекта.

Kaynar K., Aliyaziglu R., Ersoz S. et al. Role of erythropoietin in prevention of amikacin-induced nephropathy. *J Nephrol* 2012; 8.

Влияние комбинации экстракта листьев Eucalyptus torelliana F. Muell. и кларитромицина на Helicobacter pylori

Установлено, что большинство случаев гастрита, а также язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки связано с инфицированием слизистой желудочно-кишечного тракта спиралевидной грамотрицательной бактерией – *H. pylori*. В Нигерии экстракт листьев *Eucalyptus torelliana* F. Muell. традиционно используется для лечения язвенной болезни и других желудочно-кишечных заболеваний.

Аддитивные и синергические эффекты экстракта листьев *E. torelliana* в отношении действия кларитромицина были исследованы группой нигерийских ученых на 2 штаммах *H. pylori* (ATCC 43629, ATCC 43579) и 4 клинических изолятах данного возбудителя (Ed, A2, G1-1, 5514) с использованием методов «шахматной доски» и определения величины подавляющей концентрации.

Данные, полученные в ходе исследования, указывают на то, что экстракт *E. torelliana* способен подавлять рост всех штаммов *H. pylori*, а добавление одного из изолированных активных компонентов данного экстракта, названного «соединение 2», к кларитромицину повышает активность последнего. В частности, минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина и растительного соединения были снижены в два раза (с 0,125 до 0,0625 мкг/мл и с >100 до 50 мкг/мл соответственно). Кроме того, 100% снижение числа колониеобразующих единиц в 1 мл штамма ATCC 43579 было отмечено при использовании комбинации кларитромицина 0,25 мкг/мл и «соединения 2» 100 и 200 мкг/мл после 3 ч экспозиции.

Изученные эффекты экстракта листьев *Eucalyptus torelliana* F. Muell. открывают новые возможности для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* с использованием кларитромицина путем включения в схему лечения активных соединений растительного происхождения.

Lawal T.O., Adeniyi B.A., Moody J.O. et al. Combination Studies of Eucalyptus torelliana F. Muell. Leaf Extracts and Clarithromycin on Helicobacter pylori. *Phytother Res* 2012. Feb 8.

Противомикробная активность нового плевромутилинового антибиотика BC-3781 в отношении возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

BC-3781 – полусинтетический антибиотик нового класса плевромутилиновых антибактериальных средств, эффективность которого при инфекциях кожи и мягких тканей была подтверждена результатами клинических испытаний II фазы. Точкой приложения этого противомикробного препарата является 50S-субъединица рибосом, что обуславливает крайне редкое возникновение перекрестной резистентности с другими антибактериальными средствами.

Проведенное в США исследование было посвящено изучению активности BC-3781 в отношении основных патогенов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательных путей (ВИДП). В ходе работы методами микроразведений бульона и разведения в агаре оценили чувствительность *Streptococcus pneumoniae* (157 изолятов, 33% из которых были устойчивы к пенициллину), *Haemophilus influenzae* (102, 50% – продуценты β-лактамаз), *Moraxella catarrhalis* (50) и *Legionella pneumophila* (30) к BC-3781 и сравниваемым агентам. Чувствительность культуры *Mycoplasma pneumoniae* (50 штаммов) определялась методикой микроразведений бульона, а *Chlamydia pneumoniae* (50 штаммов) – с использованием клеток HEp-2.

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что в отношении *S. pneumoniae* BC-3781 (МПК_{50/90} – 0,12/0,25 мг/л) оказался в 16 и 8 раз активнее, чем азитромицин (МПК_{50/90} – 2/>16 мг/л) и левофлоксацин (МПК_{50/90} – 1/1 мг/л) соответственно, эффект не зависел от устойчивости патогена к пенициллину. Несмотря на то что *S. pneumoniae* обладал выраженной резистентностью к азитромицину (50,3%) и клиндамицину (31,2%), он сохранял чувствительность к BC-3781 в концентрациях ≤0,5 мг/л. По отношению к *H. influenzae* и *M. catarrhalis* МПК BC-3781 также были довольно низкими и зависели от продукции микроорганизмами β-лактамаз. Активность BC-3781 против *L. pneumophila* (МПК_{50/90} – 0,06/0,5 мг/л) была сопоставима с таковой эритромицина, однако оказалась ниже, чем у азитромицина. Новый антибактериальный препарат проявил высокий терапевтический эффект в отношении *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* (МПК_{50/90} – 0,006/0,006 и 0,02/0,04 мг/л соответственно).

Таким образом, BC-3781 продемонстрировал высокую активность в отношении основных возбудителей ВИДП.

Sader H.S., Paukner S., Ivezić-Schoenfeld Z. et al. *J Antimicrob Chemother* 2012. Jan 27.

Подготовил Антон Пройдак

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, Г.І. Томашкевич, к.м.н., Т.В. Ткаченко, к.м.н., Н.О. Пентюк, д.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Антибіотики та пробіотики — користь чи поліпрагмазія?

Як відомо, сімейні лікарі надають медичну допомогу населенню різних вікових груп, для кожної з яких характерні певні частота виникнення тих чи інших захворювань та особливості їх перебігу. У пацієнтів підліткового та молодого віку під дією факторів ризику, що модифікуються (харчування, екологічні чинники, психоемоційні навантаження, шкідливі звички та ін.) та не модифікуються (обтяжена спадковість, стать, вік), найчастіше виникають функціональні зміни серцево-судинної, травної, нервової, ендокринної систем. Незважаючи на те що до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) включено функціональні патології, у практичній діяльності часто трапляється безпідставне встановлення діагнозу, наприклад, хронічного гастриту, хронічного холециститу, гіпертонічної хвороби, хронічного панкреатиту, дисбактеріозу.

За даними статистики, в останні десятиліття відбувається старіння населення: збільшується частка людей похилого та старечого віку у світі та в Україні зокрема. Тому сімейному лікарю, вузьким спеціалістам під час повсякденної діяльності необхідно враховувати, що у пацієнтів цієї вікової групи мають місце не тільки органічні патології різних органів й систем (найчастіше спостерігається поєднання 3-5 нозологій), а й функціональні розлади, пов'язані з віком. Загальновідомо, що загострення хронічних захворювань або виникнення гострих призводить до декомпенсації супутньої патології та супроводжується порушенням функцій кількох систем.

Під час консультування пацієнтів, проведення аналізу медичної документації найчастіше в одних випадках лікар намагається охопити всю наявну патологію, в інших — встановлює тільки один діагноз. Перша ситуація характерна для терапевтичних відділень, друга, за умови ведення хворого вузьким спеціалістом, — на амбулаторному чи госпітальному етапах. Яка ситуація є найбільш сприятливою, не можна сказати однозначно. На наш погляд, краще, коли лікар звертає увагу на зміни в усіх органах та системах, а не обмежується тими, що стосуються однієї патології, адже у більшості випадків такий підхід дозволяє встановити комплексний діагноз. Проте часто він асоціюється з призначенням хворому понад 10 препаратів одночасно. Така поліпрагмазія є наслідком того, що не було враховано першопричини погіршення стану пацієнта, на усунення якої має бути спрямоване патогенетичне лікування. Як правило, призначають симптоматичну терапію, яка є багатокomпонентною та часто малоефективною.

Яскравим прикладом такого лікування є наведені клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

У відділення госпіталізовано пацієнтку 79 років зі скаргами на періодичний продуктивний кашель із виділенням невеликої кількості густого мокротиння жовтого кольору, інспіраторну задишку під час незначного фізичного навантаження, постійне підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст., періодичний ниючий біль у ділянці серця тривав близько 30-40 хв, минав самостійно або після вживання ферментних препаратів, погіршення апетиту, закріп, підвищення температури тіла до 38 °С, пітливість, загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Анамнез. Погіршення стану пацієнтки пов'язує з переохолодженням, після чого підвищилась температура тіла, з'явився кашель, посилилися задишка, слабкість, набряки. Після звернення за медичною допомогою була госпіталізована з **діагнозом:** «Негоспітальна пневмонія середньої та нижньої частки правої легені, ІІІ клінічна група. Правобічний ексудативний плеврит. Легенева недостатність І ст.». Понад 20 років пацієнтка хворіє на гіпертонічну хворобу, з 2005 р. — постійна форма фібриляції передсердь. У липні 2011 р. їй було виконано холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан середньої важкості, акроціаноз, гіперстенічна статура, надмірна вага, набряки гомілок; частота дихання 22/хв, під час аускультативного огляду в нижньобочкових відділах правої половини грудної клітки на тлі ослабленого везикулярного дихання вислуховуються гучні вологі дрібнопухирчаті хрипи. Пульс 90 уд/хв, аритмічний; артеріальний тиск 180/100 мм рт. ст.; тони серця ослаблені, аритмічні; акцент ІІ тону над аортою; живіт збільшений, перкуторно — високий тимпаніт. Визначається помірна розлита болочистість під час поверхневої пальпації живота з епіцентром у правому підребер'ї; печінка на 2 см виступає з-під реберної дуги, край заокруглений, щільний, рівний.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень. Загальний аналіз крові: помірний лейкоцитоз та прискорення

ШОЕ. Електрокардіографічне обстеження: тахісistolічна форма фібриляції передсердь. Рентгенографія органів грудної клітки: інфільтративні зміни середньої та нижньої часток правої легені.

На основі отриманих даних лікарем-ординатором було встановлено **діагноз:** «Негоспітальна пневмонія середньої та нижньої часток правої легені, ІІІ клінічна група, ІІІ ст.».

Призначене лікування: цефтріаксон по 1 г внутрішньовенно струминно на 20 мл фізіологічного розчину 2 р/добу, левофлоксацин по 500 мг внутрішньовенно краплинно на 100 мл інфузійного розчину 2 р/добу, реосорбілакт 200 мл внутрішньовенно краплинно щоденно, амброксол по 2 мл внутрішньовенно струминно на 20 мл фізіологічного розчину 2 р/добу, диклофенак 2 мл внутрішньом'язово щоденно, дексаметазон 4 мг внутрішньом'язово щоденно.

Встановлюючи попередній діагноз (під час госпіталізації), лікар врахував супутню патологію серцево-судинної системи та серцево-легеневу недостатність. Наявні зміни стали підставою для призначення 10 препаратів, у тому числі 2 антибактеріальних.

Після огляду кардіолога клінічний діагноз було доповнено: «Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний міокардіосклероз. Постійна форма фібриляції передсердь. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., гіпертрофія лівого шлуночка. СН ІІ ФК». До лікування з 8 рекомендованих кардіологом препаратів (дигоксин, калію і магнію аспарагінат, сульфат магнію, фуросемід, тораемід, ізосорбіді мононітрат, карведилол, комбінація ацетилсаліцилової кислоти та магнію гідроксиду) було додано такі: дигоксин 0,5 мл 0,25% розчину внутрішньовенно струминно на 20 мл фізіологічного розчину щодня, калію і магнію аспарагінат 10 мл внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину щодня, 25% розчин сульфату магнію 10 мл внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину щодня, 4% розчин фуросеміду по 4 мл внутрішньовенно струминно через день.

Пацієнтку також проконсультував хірург, після чого був встановлений діагноз: «Постхолецистектомічний синдром, гепатоспленомегалія» (до супутнього діагнозу внесено не було). Рекомендації щодо обстеження та лікування пацієнтки відсутні.

Таким чином, супутня гастроентерологічна патологія до діагнозу не винесена, з 14 рекомендованих препаратів пацієнтка приймає 10, із них 2 антибактеріальні засоби, щодня 500 мл рідини.

Під час аналізу описаної клінічної ситуації у нас виникли такі запитання.

- Чи отримав пацієнтка всі необхідні ліки згідно з існуючими нормативними документами з приводу основного та супутнього діагнозу? Чи має місце поліпрагмазія?
- Чи є необхідність введення 5 препаратів внутрішньовенно? Чи не надмірна кількість рідини (500 мл) вводиться внутрішньовенно?
- Чи враховані всі наявні зміни, зумовлені супутньою патологією ШКТ?
- Як взаємодіють призначені препарати в організмі пацієнтки?
- Чи можлива побічна дія антибактеріальних препаратів? Яким чином можна попередити її виникнення?

Такі запитання є доречними в кожному випадку під час встановлення діагнозу та призначення курсу лікування.

Однією з можливих побічних дій антибіотиків є дисбіоз. Для описання цього стану використовуються різні терміни — «дисбактеріоз», «мікроекологія кишечника», «мікробіоценоз кишечника», «надмірний бактеріальний ріст», — які в науковому та практичному значенні не є еквівалентними.

Під **дисбактеріозом** розуміють порушення кількісного та видового складу нормофлори. Це мікробіологічна, а не клінічна характеристика, самокомпенсуюча, короткочасна та зворотна (після курсу антибіотиків), яка не впливає на функції макроорганізму. Саме про дисбактеріоз іде мова, коли

характеризують результат бактеріологічного дослідження калу без наявних клінічних змін.

Діагностика дисбактеріозу базується на результатах бактеріологічного дослідження мікрофлори випорожнень та їх порівнянні з показниками норми, які представляє відповідна лабораторія.

Під час забору калу для дослідження слід дотримуватися таких правил.

1. Протягом 1-3 днів перед проведенням дослідження необхідно дотримуватися дієти, яка виключає споживання продуктів, що посилюють процеси бродіння в кишечнику, та молочнокислих продуктів, алкоголю, антибіотиків та препаратів, що містять біфідобактерії, лактобактерії, кишечну паличку та ін.

2. Матеріал слід збирати у чистий одноразовий скляний контейнер із кришкою та ложечкою в кількості 20-30 г та доставити для дослідження упродовж 2 год; у виняткових випадках допускається зберігання матеріалу не більше 4-6 год у холодильнику.

3. Категорично забороняється набирати кал з унітаза. Оптимальним вважається взяття калу стерильним інструментом під час ано- або ректоскопії.

Вивчення кількісного складу мікрофлори на основі аналізу калу здебільшого дає уявлення про флору просвіту товстої кишки, тоді як головну роль відіграє пристінкова мікрофлора. Тому навіть нормальні показники мікробіологічного дослідження калу не можуть свідчити про кількість пристінкових мікроорганізмів та їх функціональну здатність.

Альтернативою рутинним бактеріологічним дослідженням є хімічні методи диференціації мікроорганізмів, а саме: газова хроматографія в поєднанні зі спектрометрією. Метод базується на визначенні компонентів бактеріальних клітин, що з'являються в результаті їх природного відмирання або дії імунної системи. У якості маркерів використовують мінерні та ліпідні компоненти мембран мікроорганізмів, за вмістом яких можна протягом кількох годин визначити до 170 видів бактерій та грибів у різних біологічних середовищах.

Критеріями дисбактеріозу є зменшення кількості лактобацил, біфідобактерій; збільшення кількості кишечної палички або виявлення кишечної палички зі зміненими ферментативними властивостями; збільшення кількості ентерококів; поява умовно-патогенних грамнегативних паличок (протей, клебсієли, цитробактера, псевдомонади, ацинетобактера), грибів роду Candida, золотистого стафілококу та клостридій. Різновиди дисбактеріозу кишечника залежать від виявлених умовно-патогенних мікроорганізмів або мікроорганізмів, що переважають у калі.

Терміном «дисбіоз» визначають порушення стабільності екосистеми, що призводить до зміни біохімічної, метаболічної та імунологічної рівноваги макроорганізму. Дисбіоз не є самостійним захворюванням, тому не слід призначати лікування, опираючись на результати бактеріологічного дослідження калу: необхідно встановити причину виникнення порушень і лише після цього обрати відповідну тактику.

Розрізняють первинний (спочатку змінюється мікрофлора, а потім приєднуються порушення в слизовій оболонці кишечника) та вторинний (виникає внаслідок різних захворювань ШКТ, прийому лікарських препаратів) дисбіоз.

Розвиток дисбіозу зумовлюють численні фактори: наявність несанованих вогнищ хронічної інфекції та інτερкурентних захворювань матері під час виношування вагітності та пологів, проведення кесаревого розтину, суттєві порушення вигодовування дитини (пізні прикладання новонародженого до грудей матері, ранній перехід на штучне вигодовування), нерациональне призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, застосування хіміопрепаратів, глюкокортикоїдів, імуносупресорів, анестетиків, психотропних, антиеметиків, проносних засобів, сорбентів, променевої терапії. За результатами численних досліджень, уже на 3-й день застосування антимікробних препаратів спостерігається розвиток дисбіозу.

Лікар має чітко усвідомлювати доцільність призначення медикаментів, обґрунтувати пацієнту необхідність їх прийому, ознайомити з можливими побічними явищами. Дотримання суворої дієти, підвищений питний режим мінеральної води, очищення організму за допомогою гідроклононотерапії, промивання мінеральною водою, клізми не завжди позитивно впливають на мікробіоту людини. Значну роль відіграє також несприятливе екологічне середовище (вплив токсичних речовин, важких металів, пестицидів, радіації), тому необхідно бути уважним під час вибору продуктів харчування, що містять консерванти, барвники. Часто причинами розвитку дисбактеріозу є хронічний стрес, опромінення.

Зміни кишкової мікрофлори спостерігаються не тільки в абсолютній більшості пацієнтів із патологією ШКТ, а й у разі наявності супутніх захворювань (атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, злоякісних новоутворень, артриту, сечокам'яної хвороби, бронхіальної астми, алергічних захворювань, захворювань сполучної тканини, анемії, коагулопатії, подагри, дерматитів та ін.). Дисбіотичні зміни, у свою чергу, є самостійним фактором агресії, який обумовлює погіршення клінічного перебігу захворювання, впливає на його тривалість, погіршення результатів лікування та показників якості життя хворих.

З наведеного клінічного випадку зрозуміло, що ще до призначення антибактеріальної терапії в пацієнтки мали місце фактори ризику розвитку дисбактеріозу, а саме: вік, перенесене оперативне втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби, ішемічна хвороба серця, дія факторів зовнішнього середовища, обтяжений анамнез щодо застосування антибіотиків.

Клінічні прояви дисбіозу залежать від основного захворювання, безпосереднього збудника та віку пацієнта.

У дітей раннього віку спостерігаються зривування, блювання, зниження темпів збільшення маси тіла, порушення сну, тривожність. Кал може бути у великій кількості, рідким або кашоподібним, пінистим, з білими вкрапленнями, зеленуватим, із кислим або гнилісним запахом. Біль має нападодібний характер, з'являється через 2-3 год після їди, супроводжується здуттям живота, позовами до дефекації.

У разі порушення кишкового всмоктування домінують діарея з гнилісним бродінням, стеаторея, метеоризм, зниження маси тіла, полігіповітаміноз. За умови втягнення в патологічний процес гепатобіліарної системи та підшлункової залози виникає дефіцит ферментів та жовчних кислот. Все це посилює мальабсорбцію та замикає патологічне коло обмінних процесів в організмі. Макромолекули неперетравленої їжі стають алергенами та зумовлюють виникнення дерматоінтестинального синдрому (варіант алергодерматозу).

У дітей старшого віку можуть спостерігатися закрепи, кишкова коліка, гіпер- та гіпомоторні дискінезії кишок. У разі тривалого та стійкого рецидивуючого дисбіозу розвиваються інтоксикаційний та астеноневротичний синдроми.

У дорослих пацієнтів домінують такі синдроми:

- диспепсичний (зниження апетиту, металевий присмак в роті, зривування, відрижка, нудота, блювання);
- інтестинальний (здуття живота, схильність до закрепів або рідкі випорожнення із неперетравленими рештками їжі);

- больовий (тупий, ниючий, нападодібний біль);
- вторинний синдром мальабсорбції (тривала діарея з порушенням усмоктування моносахаридів, електролітів);
- полігіповітаміноз (сухість шкіри, випадіння волосся, ламкість нігтів, хейліт, стоматит тощо);
- алергічний (свербіння шкіри та слизових, висипання на шкірі);
- втомлюваність, слабкість, головний біль, порушення сну.

Найчастіше перші клінічні прояви дисбіозу є нетиповими та пов'язані з реакцією нервової системи: змінюється активність мозку, що розцінюється як ознака вегетосудинної дистонії.

З метою визначення характеру порушень функцій кишечника (процесів травлення та всмоктування), окрім мікробіологічного дослідження калу, необхідно оцінити стан кислотоутворювальної та ферментативної функції шлунка, ферментативної функції кишечника та підшлункової залози; виявити порушення зовнішньосекреторної функції печінки, наявність прискореної евакуації зі шлунка та кишечника, порушення всмоктування в тонкій кишці; наявність запальних процесів ШКТ та ін.; такі дослідження повинен проводити гастроентеролог, а не сімейний лікар.

Пацієнтка потребувала огляду гастроентеролога для оцінки стану ферментативної функції печінки, підшлункової залози, процесів травлення та всмоктування для виявлення факторів ризику дисбактеріозу ще до призначення антибіотикотерапії.

Згідно з даними історії хвороби клінічні прояви дисбіозу у пацієнтки не спостерігались, мікробіологічне дослідження калу не проводилось. Проте в описаній ситуації першочерговим є не лікування, а профілактика дисбактеріозу та дисбіозу, оскільки саме у таких пацієнтів спостерігається підвищений ризик виникнення антибіотикоасоційованої діареї.

Наразі дуже важливим моментом у лікуванні хворих є активізація травної системи.

Гастроентеролог повинен допомогти виявити порушення травлення та всмоктування, причини їх розвитку, вказати шляхи корекції. До основних принципів корекції дисбіозу належать:

- мінімізація проявів хронічного захворювання ШКТ;
- нормалізація процесів порожнинного та пристінкового травлення;
- корекція секреторних розладів (шлункової, панкреатичної та тонкокишкової секреції, жовчовиділення);
- усунення моторно-евакуаторних порушень травної системи;
- мінімізація хронічного стресу;
- адекватне харчування;
- дія на кишечний мікробіоценоз.

Якщо в пацієнта діагностовано органічну патологію ШКТ із підтвердженою функціональною недостатністю (шлунка, жовчовидільної системи, підшлункової залози), спостерігаються порушення всмоктування, клінічні ознаки дисбіозу, підтвержені результатами бактеріологічного дослідження калу, першочерговим є лікування основного захворювання до досягнення максимальної функціональної здатності цих органів.

Рекомендовано проведення відповідної дієтотерапії, призначення пребіотику з метою створення оптимальних умов для розмноження та покращення функції власної облигатної мікрофлори пацієнта. Призначення моно- або комбінованих пребіотичних препаратів лакто- та біфідобактерій характеризується позитивним, але нетривалим ефектом.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 36 років, знаходиться на стаціонарному лікуванні у відділенні терапевтичного профілю.

Анамнез. Захворіла гостро понад 1 міс тому. З приводу гострого бронхіту амбулаторно приймала цефтриаксон (лікування не супроводжувалося бажаним ефектом). Під час перебування в стаціонарі на фоні прийому цефтриаксону й азитроміцину та після випуски зберігалася субфебрильна температура тіла, що стало причиною повторної госпіталізації. В анамнезі — двічі хворіла на пневмонію, щорічно бронхітом.

Клінічний діагноз: «Гострий дифузний бронхіт, затяжний перебіг. ЛН 0 ст.».

Призначене лікування: бронхоріл, флюканазол, ербісол, атарак.

Не виключено, що затяжний перебіг захворювання пов'язаний з неправильним призначенням антибактеріальних препаратів. Ципрофлоксацин не є препаратом 1 лінії для лікування бронхіту. Взагалі призначення у разі бронхіту антибіотики є питанням дискусійним. Також помилкою з нашої точки зору є призначення ін'єкційного цефтриаксону за гострого бронхіту. Враховуючи тривалий анамнез, можна передбачити наявність у пацієнтки недіагностованого ХОЗЛ у фазі загострення.

Незважаючи на дані в анамнезі щодо призначення 3 схем антибактеріальної терапії, лікар-ординатор не надав уваги профілактиці дисбактеріозу, але відреагував на виявлені гриби роду *Candida* в мокротинні. На наш погляд, під час випуски зі стаціонару пацієнтці повинні були рекомендувати вживання продуктів, що сприяють нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори.

Мікробіологічний висновок «Дисбактеріоз товстої кишки», обумовлений перерозподілом облигатної мікрофлори (лакто-, біфідобактерій, кишкової палички), без наявних клінічних проявів не є підставою для призначення медикаментозного лікування. Мова може йти тільки про профілактику дисбіотичних змін. Ці пацієнти потребують рекомендацій щодо включення до раціону харчування термічно обробленої клітковини, кисломолочних продуктів (кефіру, ацидофіліну, сиру, простокваші). Овочі та фрукти повинні підлягати термічній обробці (перевагу слід надавати печеням, відвареним, тушеним, бланшированим різновидам страв).

За умови призначення антибіотичної терапії пацієнтам із наявними факторами ризику, перерахованими вище, для профілактики дисбактеріозу необхідно рекомендувати призначення пребіотиків та відповідну дієтотерапію. Необхідно пам'ятати, що деякі групи антибіотиків можуть здійснювати прокінетичну дію на гладку мускулатуру кишечника, що проявляється клінічно у вигляді діареї та в більшості випадків не потребує відміни препарату. Крім того, виявлений дисбактеріоз товстої кишки в цієї групи пацієнтів часто компенсується самостійно після завершення курсу антибіотикотерапії. За нашими даними, ризик виникнення дисбактеріозу підвищується за наявності грибів роду *Candida*, що є підставою для призначення протигрибкових препаратів, а не пребіотиків.

Деякі автори вважають, що у разі одночасного призначення пребіотиків із антибіотиками для попередження та лікування кишкових розладів перші повинні бути стійкими до певних антибіотичних препаратів. Але ця думка є сумнівною: пребіотики, яким властива резистентність, можуть чинити несприятливу дію на здоров'я людини. Ризики, пов'язані з потенціальним перенесенням резистентності

до антибактеріальних препаратів від пребіотиків до патогенних мікроорганізмів ШКТ, є серйозною проблемою.

Чи потрібно проводити профілактику та лікування дисбактеріозу та дисбіозу у пацієнтів, які отримують антибіотичну терапію? На це запитання дають відповідь результати дослідження, метою якого було визначення чутливості різних штамів *Bifidobacterium spp.* до широкого спектра антибактеріальних засобів. Визначена чутливість 50 штамів 8 різновидів біфідобактерій до 30 антибіотиків. Виявилось, що всі штами біфідобактерій були чутливими до пеніциліну, амоксициліну, іміпенему, макролідів, кліндаміцину, ванкоміцину, гатифлоксацину. Високий ступінь стійкості спостерігався до аміноглікозидів. Метронідазол виявився неефективним проти 38% штамів.

У літературі повідомляється про наявність стійких до антибіотичних препаратів генів багатьох молочнокислих бактерій. Штами біфідобактерій можуть бути патогенними та викликати шлунково-кишкові й позакишкові інфекції.

Показанням для призначення антимікробних препаратів та бактеріофаги є наявність клінічних ознак дисбіозу, які підтвержені даними мікробіологічних досліджень.

Упродовж минулого та початку цього століття з'явилося багато біопрепаратів для корекції дисбіозу, які широко рекламують в засобах масової інформації. Навіть лікарю важко оцінити ту кількість препаратів, які представлені на ринку України. Сьогодні в аптечних мережах наявні всі групи лікарських препаратів та харчових добавок, які застосовуються для корекції складу мікрофлори: пребіотики, пробіотики, симбіотики, синбіотики, антимікробні засоби та бактеріофаги. У деяких препаратах застосовано складові, що заборонені ВООЗ для створення таких лікувальних композицій.

Одним із сучасних методів корекції дисбактеріозу кишечника є використання різних ентеросорбентів. До них відносять активоване вугілля, гідрогель метилкремніевої кислоти, діосмектит. Слід зазначити, що вказані препарати діють невибірково, внаслідок чого відбувається сорбція як патогенної, так і сапрофітної мікрофлори.

Ще один спосіб лікування дисбіозу — дія на патогенну мікробну флору продуктами метаболізму нормальних мікроорганізмів (пребіотиками).

У пацієнтів із закрепами гастроінтестинальна сорбція здійснюється за допомогою лактулози. У товстій кишці лактулоза під дією кишкової цукролітичної флори розщеплюється на низькомолекулярні органічні кислоти, що призводить до підвищення кислотності в просвіті товстої кишки. Це стимулює активацію нормальних мікрофлори та її функції. Під дією препарату збільшується поглинання аміаку товстою кишкою та виведення його з організму, зменшується утворення азотовмісних токсичних речовин. Клінічний ефект настає через 2 дні лікування. Препарат у формі сирупу призначають дорослим у дозі 15-45 мл/добу, підтримувальна доза — 10-25 мл/добу. Препарат слід приймати 1 раз вранці під час їди з водою або іншою рідиною.

Пробіотики — це препарати, що містять монокультури або їх комбінації, структурні компоненти мікроорганізмів та їх метаболіти в різних сполуках. Виділяють кілька груп пробіотиків. Насамперед потрібно надавати перевагу монопрепаратам, що містять біфідобактерії. Саме такі лікарські засоби стимулюють розмноження власних лактобактерій. І тільки за неефективності монопрепаратів слід застосовувати комбінації.

Можливе використання синбіотиків (комбінацій пре- та пробіотиків), біопрепаратів на основі метаболітів кишкової мікрофлори, мультипробіотиків (багатокомпонентних пробіотиків із широким спектром дії).

Дисбіоз кишечника, як правило, має хронічний характер, а його корекція не може бути короткотривалою та форсованою. Після курсу пре- та пробіотиків призначають фітопрепарати. Бактерицидні властивості проти стафілококу притаманні суниці, малині, чорниці, чорній смородині, чорноплідній та червоній горобині. Для пригнічення росту кишкової палички слід вживати абрикос, цибулю, гранатовий сік, настій із плодів шипшини. На гнилісну мікрофлору впливають настої деревію, полину. Речовини, здатні пригнічувати ріст клебсієли, наявні в таких продуктах, як абрикос, яблуко, клюква, чорниця, гвоздика, часник, кріп, кмин, стручковий перець, кориця. За грибового дисбактеріозу рекомендовано вживати моркву, відвар вівса, брусницю, гвоздику, стручковий перець.

Не слід забувати, що за наявності дисбіозу розвивається полігіповітаміноз. Із метою його корекції в першу чергу призначають тіамін, піридоксин, аскорбінову кислоту, рибофлавін, за потреби доповнюють терапію вітамінами А, Е, фолієвою та пантотеновою кислотою. Курс вітамінотерапії становить 1 міс.

Перелічені лікарські засоби повинні бути наявні в арсеналі лікаря загальної практики. Сподіваємось, що наші думки та досвід, висвітлені у цій публікації, допоможуть сімейному лікарю прийняти правильне рішення у разі призначення антибіотикотерапії, а також обрати оптимальну тактику щодо профілактики загострення та декомпенсації хронічних захворювань різних органів та систем.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Влияние предиабета на риск развития инсульта: результаты метаанализа

Целью данного систематического обзора с метаанализом было установить, существует ли связь между предиабетом и риском развития инсульта; если таковая есть, выяснить, зависит ли она от диагностических критериев предиабета.

В обзор включили проспективные когортные исследования, в которых сообщалось о скорректированном относительном риске (ОР) развития инсульта (с 95% доверительным интервалом – ДИ) в зависимости от наличия предиабета. Автоматический поиск исследований проводили в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library (с 1947 г. до 16 июля 2011 г.). Его дополняли ручным поиском в списках литературы ключевых статей и релевантных обзоров.

Было найдено 15 проспективных когортных исследований с участием 760 925 человек. В 8 исследованиях предиабет определяли как уровень глюкозы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л. Анализ результатов этих 8 исследований с обязательной поправкой на известные факторы сердечно-сосудистого риска не показал достоверного повышения риска развития инсульта при наличии предиабета по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (ОР 1,08; 95% ДИ 0,94-1,23; $p=0,26$). В 5 исследованиях предиабет определяли как уровень глюкозы натощак 6,1-6,9 ммоль/л. Анализ результатов этих исследований с поправкой на известные факторы сердечно-сосудистого риска продемонстрировал достоверно повышенный риск инсульта при наличии предиабета (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02-1,44; $p=0,03$). В 8 исследованиях, в которых изучали влияние нарушенной толерантности к глюкозе или ее комбинации с гипергликемией натощак, также с поправкой на известные факторы сердечно-сосудистого риска был показан достоверно повышенный риск инсульта (ОР 1,26; 95% ДИ 1,10-1,43; $p<0,001$). После исключения исследований, в которые могли быть включены пациенты с недиагностированным сахарным диабетом, оказалось, что только нарушение толерантности к глюкозе или его комбинация с повышенным уровнем глюкозы натощак являются независимыми факторами риска инсульта (ОР 1,20; 95% ДИ 1,07-1,35; $p=0,002$).

Таким образом, предиабет, а точнее, нарушение толерантности к глюкозе или его комбинация с повышением уровня глюкозы натощак, может быть связан с более высоким риском развития инсульта в будущем, однако ОР невелик и теоретически может быть обусловлен другими факторами.

Lee M. et al. *BMJ* 2012; 344: e3564

Влияние снижения артериального давления на сердечно-сосудистые исходы у больных сахарным диабетом 2 типа с исходно разным кардиоваскулярным риском

Целью исследования голландских ученых была оценка различий в эффективности лечения фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с исходно разным сердечно-сосудистым риском.

Пациентов с СД 2 типа ($n=11\ 140$), принимавших участие в исследовании ADVANCE, рандомизировали для получения периндоприла/индапамида или плацебо. Формулу Framingham использовали для расчета 5-летнего риска развития кардиоваскулярных заболеваний и разделения участников на две группы в зависимости от степени риска: умеренно высокого (<25% и отсутствие в анамнезе макроангиопатии) и очень высокого (>25% и/или наличие в анамнезе макроангиопатии). Конечной точкой была частота макро- и микрососудистых событий.

Средний возраст участников исследования составил 66 лет, 42,5% – женщины. В течение 4,3 года наблюдения были зарегистрированы 1000 макро- и 916 микрососудистых событий. Относительная эффективность лечения была сопоставима в обеих группах риска (гетерогенность всех значений $p\geq 0,38$). ОР достижения комбинированной конечной точки (частота макро- и микрососудистых событий) составил 0,89 (0,77-1,03) в группе исходно умеренно высокого риска и 0,92 (0,81-1,03) в группе очень высокого риска. В то же время была отмечена тенденция к более высокой абсолютной эффективности лечения в группе очень высокого риска, однако различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Таким образом, относительная эффективность снижения артериального давления с помощью периндоприла/индапамида в отношении улучшения сердечно-сосудистых исходов сопоставима у пациентов с исходно умеренно высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, в то время как абсолютная эффективность имеет тенденцию к повышению в группе очень высокого риска.

Dieren van S. et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jun 5

Влияние терапии инсулинотерапией на уровни атеротромботических и воспалительных биомаркеров, ассоциированных с инсулинорезистентностью

Задачей ученых из клиники Мейо было определить, позволяет ли фармакологическое увеличение чувствительности к инсулину нормализовать уровни атеротромботических и воспалительных биомаркеров, которые повышены у лиц с инсулинорезистентностью.

Для этого были проанализированы данные 2 исследований. Первое исследование было популяционным одномоментным (поперечным), включало лиц с и без СД и проводилось с 11 декабря 2003 по 14 июля 2006 года. Второе исследование представляло собой вторичный анализ двойного слепого рандомизированного

контролируемого исследования, проводившегося с 19 августа 2005 по 24 августа 2010 года и включавшего 25 пациентов с ранее не леченным СД или повышением уровня глюкозы крови натощак. Участники этого исследования были рандомизированы для получения плацебо ($n=13$) или комбинации метформина 1000 мг 2 р/сут и пиоглитазона 45 мг/сут ($n=12$) в течение 3 мес. У участников обоих исследований оценивали чувствительность к инсулину (с помощью эугликемического гиперинсулинемического clamp-теста) и плазменные уровни воспалительных и атеротромботических биомаркеров при включении в исследование (исследование 1 и 2) и после терапевтического вмешательства (исследование 2).

Первое исследование продемонстрировало достоверную корреляцию между чувствительностью к инсулину и плазменными уровнями адипонектина, холестерина липопротеинов высокой плотности, ингибитора активатора плазминогена 1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α , а также триглицеридов.

Во втором исследовании терапия инсулинотерапией обеспечивала достоверное улучшение не только чувствительности к инсулину, но и уровней провоспалительных цитокинов (за исключением интерлейкина-6) и атеротромботических биомаркеров (за исключением фибриногена) без сопутствующих изменений массы тела, артериального давления или состава тела по данным биоимпедансометрии.

Авторы исследования пришли к выводу, что терапия инсулинотерапией может нормализовать уровни воспалительных и атеротромботических факторов, которые возрастают при инсулинорезистентности и ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, вмешательства, направленные на улучшение чувствительности к инсулину, можно рассматривать как один из методов снижения кардиоваскулярного риска при патологических состояниях, ассоциированных с инсулинорезистентностью, хотя необходимы дальнейшие исследования для оценки их долгосрочного влияния на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

McCoy R.G. et al. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (6): 561-570

Улучшение функции β -клеток после снижения массы тела в результате диеты ассоциируется с уменьшением уровня панкреатического полипептида у пациентов с СД 2 типа

Целью исследования чешских ученых была оценка влияния программы по изменению образа жизни на функцию β -клеток у пациентов с СД 2 типа, а также изучение роли гастроинтестинальных пептидов при этих изменениях.

Больные СД 2 типа ($n=74$) были включены в 24-недельную программу изменения образа жизни, направленную на снижение массы тела. В течение 12 нед они придерживались низкокалорийной диеты (-500 ккал/сут), затем в течение еще 12 нед диету дополняли аэробными упражнениями. Все участники были обследованы при включении в исследование и затем на 12-й и 24-й неделе.

За первые 12 нед среднее снижение массы тела составило $5,03\pm 4,38$ кг ($p<0,001$). В течение последующих 12 нед вес достоверно не изменился. К 12-й неделе достоверно повысились секреция инсулина и чувствительность к глюкозе (на 33 ± 54 и $26\pm 53\%$ соответственно; $p<0,001$). Эти показатели оставались неизменными в течение последующих 12 нед. К 12-й неделе было также отмечено достоверное снижение концентрации в плазме крови панкреатического полипептида натощак и при проведении эугликемического гиперинсулинемического clamp-теста ($p<0,05$). В течение последующих 12 нед они существенно не уменьшились. Изменения секреции инсулина достоверно негативно коррелировали с изменениями плазменной концентрации панкреатического полипептида во время эугликемического гиперинсулинемического clamp-теста ($r=-0,36$; $p<0,001$). Изменения чувствительности к глюкозе достоверно негативно коррелировали с изменениями плазменной концентрации панкреатического полипептида, причем как натощак, так и при проведении эугликемического гиперинсулинемического clamp-теста ($r=-0,2$; $p=0,01$ для обоих). Корреляция осталась статистически значимой и после поправки на изменение индекса массы тела.

Был сделан вывод, что после снижения массы тела в результате диеты у пациентов с СД 2 типа улучшается функция β -клеток, а после добавления физической нагрузки она остается неизменной. Впервые было показано, что улучшение функции β -клеток ассоциируется со снижением уровня панкреатического полипептида.

Kahleova H. et al. *J Diabetes Complications.* 2012 Jun 4

Риск развития острого панкреатита у лиц с СД: результаты метаанализа

Известно, что острый панкреатит часто приводит к развитию СД. Однако вопрос о том, повышает ли СД риск развития острого панкреатита, пока остается открытым. Для прояснения связи между СД и риском развития острого панкреатита был проведен метаанализ наблюдательных исследований.

Компьютеризированный поиск исследований проводили в базах данных MEDLINE (с 1 января 1966 г.) и EMBASE (с 1 января 1974 г.) до 31 января 2012 г. Также выполняли ручной поиск в списках литературы релевантных материалов.

В общей сложности в метаанализ были включены 7 исследований (10 523 случаев острого панкреатита). Результаты показали, что по сравнению с лицами без диабета у больных СД риск развития острого панкреатита повышен на 92% (ОР 1,92; 95% ДИ 1,50- 2,47). Однако имела место выраженная гетерогенность включенных в метаанализ исследований ($p<0,001$, $I^2=93,0\%$). СД повышал риск развития острого панкреатита независимо от употребления алкоголя, наличия желчных камней, гиперлипидемии.

В заключение авторы отмечают, что имеющиеся в настоящее время данные подтверждают положительную корреляцию между наличием СД и повышением риска развития острого панкреатита, однако для того чтобы сделать окончательные выводы, необходимо проведение дальнейших исследований с более продуманным дизайном.

Xue Y. et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun 3

Подготовила Наталья Мищенко