

© видання для лікаря-практика



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

*Knowlesi-малярія:
новий вид захворювання
у человека*

*Две стратегии профилактики
ВИЧ-инфекции*

*Уніфікований клінічний протокол первинної,
вторинної (спеціалізованої) медичної
допомоги дорослим та дітям
«Вірусний гепатит С»*

МЕДИЧНІ ЖУРНАЛИ ДЛЯ ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

СВОЄЧАСНА ІНФОРМАЦІЯ –
ПІДТРИМКА В РОБОТІ ЛІКАРЯ



94976



95403



96489



94977



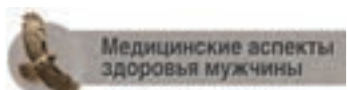
96488



95404



37812



89519



04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35 а,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-44 (40)



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

ЗМІСТ

Подія

Резолюція традиційної
науково-практичної конференції
алергологів України
«Актуальні питання виявлення
і лікування алергічних захворювань» 5

Актуальна тема

Две стратегии профилактики
ВИЧ-инфекции
А.Г. Дьяченко, П.А. Дьяченко,
С.А. Грабовый 6

Огляд

Knowlesi-малярия:
новый вид заболевания
у человека
В.П. Малыш 15

Імунотропні властивості
пробіотиків,
вітамінів та мікроелементів
С.В. Зайков 21

Погляд фахівця

Профілактика і лікування
алергічних ринітів:
нові перспективи якості життя
А.З. Бандрівська 30

Зарубіжний досвід

Клінічне застосування
цетиризину в лікуванні
алергічного риніту 38

Рекомендації

Уніфікований клінічний протокол
первинної, вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги дорослим
та дітям «Вірусний гепатит С» 48



**Вартість річної передплати –
400 грн.**

Оформити передплату
на наше видання можна
у будь-якому відділенні зв'язку
за каталогом «Укрпошти»
в розділі «Охорона здоров'я
України. Медицина».

**Передплатний індекс –
94977**

Реквізити:

ТОВ «Медичний журнал «Клінічна
імунологія. Алергологія.
Інфектологія.», 04080 м. Київ,
вул. Фрунзе, буд. 14-18,
ЄДРПОУ 38391854.

П/р 26000052618283
у філії «Розрахунковий центр ПАТ
КБ «Приватбанк», МФО 320649,
або
п/р 26001130413001
у Відділенні «Київська регіональна
дирекція» ПАТ «Банк «Київська
Русь», МФО 319092

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Арттюніна

Видавець
ТОВ «Медичний журнал «Клінічна
імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Генеральний директор
Анастасія Чаплиженко

Шеф-редактор проекту
Анна Артюх
artiyukh.kiai@gmail.com
journal_kiai@id-zu.com

Відповідальний секретар
Олена Білоконь

Медичний редактор
Євгенія Канівець

Літературний редактор
Олена Білоконь

Начальник відділу реклами
Анастасія Чаплиженко
(044) 391-31-42
chaplyzhenko@id-zu.com

Менеджер з реклами
Марина Артеменко
(044) 391-31-40(44)
artemenko@id-zu.com

**Відділ передплати
та розповсюдження**
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 15651-4123ПР від 03.09.2009 р.

Індекс видання: 94977

Підписано до друку 11.06.2015 р.
Друк – ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Наклад 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів автора.
За достовірність фактів, цитат, імен та інших
відомостей відповідають автори. Редакція
залишає за собою право редагувати
та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою © публікуються
на правах реклами. Позначка ©
використовується для публікацій рекламного
характеру, які містять інформацію про
медичні лабораторії, послуги медичних
клінік, медичну апаратуру тощо, а також про
лікарські засоби, які не внесені до переліку
заборонених для рекламування. Публікації
з позначкою Ф містять інформацію про
лікарські засоби і призначені для медичних
і фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної
в цьому виданні або наданої для
розповсюдження на спеціалізованих заходах
з медичної тематики, у першу чергу
визначається Законом України № 123/96-ВР
від 04.04.1996 «Про лікарські засоби».
Відповідальність за зміст рекламних
та інформаційних матеріалів несуть особи,
які подали зазначені матеріали для їх
розміщення у виданні.

Повне або часткове відтворення та
розмноження в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні, допускається
тільки з письмового дозволу редакції
та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

© Іванченко І.Д., 2007

Адреса редакції
04123 м. Київ,
вул. Світлицького, 35 А, 2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-45

Редакційна колегія

Імунологія, алергологія

Альопшина Р.М. (Луганський державний медичний університет*),
Бережна Н.М. (Інститут експериментальної патології, онкології
та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України), **Гришило П.В.** (Інститут
фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського**),
Дранник Г.М. (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*,
Інститут урології**), **Зайков С.В.** (Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*), **Казмірчук В.Є.** (Національний
медичний університет ім. О.О. Богомольця*), **Кузнецова Л.В.**
(Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Лісяний М.І. (Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова**),
Мельников О.Ф. (Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка**),
Пухлик Б.М. (Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова*), **Чоп'як В.В.** (Львівський національний
медичний університет ім. Данила Галицького*)

Внутрішні хвороби

Березняков І.Г. (Харківська медична академія післядипломної
освіти*), **Іванов Д.Д.** (Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика*), **Кравчун П.Г.** (Харківський національний
медичний університет*), **Мостовий Ю.М.** (Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова*),
Перцева Т.О. (Дніпропетровська державна медична академія*),
Фещенко Ю.І. (Інститут фтизіатрії та пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського**), **Ходош Е.М.** (Харківська медична академія
післядипломної освіти*), **Яшина Л.О.** (Інститут фтизіатрії
та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського**)

Педіатрія

Крамарев С.О. (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*), **Марушко Ю.В.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Охотнікова О.М.** (Національна
медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Третякова О.С. (Кримський державний медичний університет
ім. С.І. Георгієвського*), **Чернишова Л.І.** (Національна медична
академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*)

Інфекційні хвороби

Андрейчин М.А. (Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського*), **Возіанова Ж.І.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Малий В.П.** (Харківська
медична академія післядипломної освіти*)

Оториноларингологія

Заболотний Д.І. (Інститут оториноларингології
ім. О.С. Коломійченка**), **Мітін Ю.В.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*), **Попович В.І.** (Івано-Франківський
національний медичний університет*)

Ревматологія

Шуба Н.М. (Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика*), **Яременко О.Б.** (Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця*)

Дерматовенерологія

Андрашко Ю.В. (Ужгородський національний університет
МОН України), **Коган Б.Г.** (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*), **Калюжна Л.Д.** (Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*),
Мавров Г.І. (Інститут дерматології та венерології**),
Степаненко В.І. (Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*)

*установа МОЗ України, ** установа АМН України

Партнери журналу:
Асоціація алергологів України
Українське товариство фахівців з імунології,
алергології та імунореабілітації



Резолюція традиційної науково-практичної конференції алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (20–21 травня 2015 р., м. Вінниця)

Проблема справжньої епідемії алергічних захворювань (АЗ) залишається для України вельми актуальною, що поглиблюється через негаразди, які останнім часом мають місце у нашій країні, у зв'язку з чим додатковий моральний і матеріальний тягар ліг як на населення України, так і на алергологічну службу.

Учасники конференції звертаються до МОЗ України з наступними пропозиціями і проханнями, частина з яких вноситься повторно:

- За потреби надати персональну допомогу щодо працевлаштування за спеціальністю лікарям-алергологам, науковцям і викладачам – переселенцям з Криму, Донецької і Луганської областей.
- Оптимізувати взаємозв'язки між лікарями загальної практики-сімейними і алергологами.
- Здійснити реальні заходи з підвищення доступності алергологічної допомоги для населення сіл, районних центрів і невеликих міст України через тематичну підготовку в галузі актуальних питань алергології для загальної лікарської мережі.
- Поліпшити якість до- і післядипломної підготовки лікарів у галузі алергології і особливо у сфері специфічних методів діагностики і лікування. Алергологам, середнім медичним працівникам алергологічних кабінетів і стаціонарів надати можливість підвищувати кваліфікацію на робочому місці у кращих наукових і практичних закладах країни алергологічного профілю, прирівнявши таку форму до тематичних циклів підготовки у ВНЗ.
- Розширити повноваження громадських медичних організацій, і зокрема Асоціації алергологів України, в галузі підготовки і атестації алергологів, враховувати думку її членів у питаннях розвитку алергологічної служби.
- Створити на базі одного з Інститутів НАМНУ або медичних університетів штатного центру клінічної алергології МОЗ, наділивши його функціями науково-методичного, консультативного керівництва алергологічною галуззю, оновлення нормативних документів служби, відновлення тут посади позаштатного головного алерголога МОЗ.
- Поліпшити забезпечення алергологічної служби алергенами, функціональною апаратурою, лабораторною інфраструктурою, зробивши реальний акцент на вітчизняного виробника.
- Підтримати вітчизняного виробника алергенів і здешевити вартість цих препаратів шляхом встановлення адекватних розцінок на їх аналітику і експертизи, відміну перереєстрації препаратів (у світі немає), чисельних сплат за зміни в документації, рівного підходу щодо реєстрації і тендерних процедур з закордонним виробником і суттєво прискорити проходження вищенаведених заходів у Експертному центрі МОЗ України.
- Налаштувати у вітчизняних фармпідприємствах виробництво інгаляційних форм препаратів для лікування АЗ.
- Обладнати карети швидкої і невідкладної допомоги небулайзерами вітчизняного виробництва і одноразовими шприцями з адреналіном (епінефрином), враховуючи значну частоту бронхообструктивних і анафілактичних станів серед населення, в тому числі в зоні АТО.

Члени Асоціації готові до надання всебічної посильної допомоги колегам, що постраждали внаслідок збройного конфлікту, який триває в Україні.

**Від імені зібрання
президент Асоціації алергологів України
професор Б. Пухлик
20 травня 2015 р.**



Д.м.н., профессор
А.Г. Дьяченко



К.м.н.
П.А. Дьяченко

А.Г. Дьяченко, д.м.н., профессор
Сумской государственной университет,
П.А. Дьяченко, к.м.н.

ГУ «Институт эпидемиологии
и инфекционных болезней
им. Л.В. Громашевского», г. Киев,

С.Л. Грабовый
Сумской областной центр профилактики
и борьбы со СПИДом

Две стратегии профилактики ВИЧ-инфекции

Эпидемический процесс, как известно, состоит из трех основных компонентов: инфекционного агента (возбудителя), восприимчивого хозяина и путей передачи возбудителя из природных резервуаров хозяину или от одного хозяина другому. Исходя из этого, возможны несколько стратегий воздействия на эпидемический процесс, позволяющих предотвратить развитие эпидемий. Пожалуй, наиболее эффективной из них является индукция специфической резистентности организма человека в ходе процесса, получившего название «вакцинация».

Вакцинопрофилактика ВИЧ-инфекции

Со времен Дженнера и Пастера вакцинопрофилактика инфекций получила широчайшее распространение, что позволило спасти сотни миллионов жизней. Не зря многие исследователи считают вакцинацию наиболее важным достижением человечества в области медицины.

Цель вакцинации — формирование специфической устойчивости хозяина к внешним патогенам путем имитации природного инфекционного процесса с благоприятным исходом. В ходе вакцинации ослабленный/убитый возбудитель или его антигены (АГ) представляются иммунной системе хозяина. Примированные клетки памяти иммунной системы хранят информацию о чужеродных АГ и в случае встречи с природным вариантом возбудителя, в состав которого входят эти АГ, передают ее эффекторным клеткам, продуцирующим антитела (АТ), или цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ).

Основными ключевыми требованиями к вакцине являются ее эффективность и безопасность. Сегодня

в мире 46 инфекций контролируются вакцинами, но еще около 500 нуждаются в создании специфических вакцин. В списке первоочередных — туберкулез и лепра, малярия, грипп и, конечно, ВИЧ-инфекция.

Способность иммунной системы формировать протективный ответ в результате вакцинации зависит от нескольких факторов. Они включают:

- иммунную историю индивидуума (то есть предыдущие инфекции или вакцинации, заболевания или препараты, которые воздействуют на иммунную систему);
- генетическую дивергентность;
- множество других факторов и событий (например, пищевой статус, физический или ментальный стресс), которые способны модулировать индуцированный вакцинацией иммунный ответ.

Все они делают иммунную систему каждого человека практически уникальной. Дополнительная варибельность, появляющаяся на клеточном и молекулярном уровнях, приводит к стохастичности (неопределенности) любого биологического процесса, создает так называемый биологический шум и лежит в основе флюктуаций регуляторных сетей, контролирующей экспрессию генов и судьбу клеток. Это явление может быть иллюстрировано результатами скрининга клеточной РНК геномного масштаба, проведенного для идентификации клеточных генов, критически важных для репликации ВИЧ.

В трех исследованиях, проведенных на одном и том же объекте, но в разных вариантах дизайна экспериментов, было обнаружено 842 гена, выключение которых приводило к супрессии. Из них только три гена совпали во всех трех исследованиях (RELA, MED6, MED7) [11].

Таким образом, комбинация гетерогенности факторов макроорганизма и стохастичности, присущей биологическим процессам на клеточном и геномном уровнях, делает популяцию чрезвычайно неоднородной. В то же время вакцина должна быть универсальной, то есть индуцировать стойкий иммунный ответ у подавляющего большинства вакцинируемых. В случае ВИЧ-инфекции проблема осложняется огромным генетическим разнообразием циркулирующих штаммов вируса [26].

Уникальная совокупность биологических особенностей позволяют ВИЧ избегать иммунного ответа хозяина, обеспечивая пожизненную персистенцию вируса в организме:

- высокий уровень мутаций, особенно поверхностных гликопротеинов (ГП);
- способность вируса инфицировать и поражать клетки адаптивной иммунной системы;
- способность провирусного генома встраиваться в ДНК инфицированных клеток хозяина.

В результате постоянных мутаций происходит непрерывная эволюция вируса в среде обитания – и внутри популяции, и в организме хозяина.

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 объясняется:

- низкой точностью обратной транскрипции;
- высокой скоростью репликации;
- большим количеством репликативных циклов;
- влиянием врожденных и приобретенных иммунных реакций (ИР) и устойчивостью вируса к ним.

В настоящее время выделяют тринадцать различных подтипов ВИЧ-1, которые связаны географически или эпидемиологически. Кроме того, существует множество дополнительных циркулирующих рекомбинантных форм (CRF), являющихся продуктом генетического смешивания вирусов, инфицирующих разных индивидуумов, и коинфекции различных подтипов. Все это делает создание вакцины против ВИЧ-1 чрезвычайно трудной задачей.

Разработка вакцины облегчается, если известен тип протективного иммунного ответа. Действие традиционных противовирусных вакцин основывается на образовании вирус-нейтрализующих АТ (нАТ) и/или индукции клеточного иммунного ответа через активацию ЦТЛ. Убитые и субъединичные вакцины слабо стимулируют ЦТЛ и действуют, главным образом, через механизмы, в основе которых лежит образование противовирусных нАТ, в то время как живые ослабленные и векторные вакцины могут быть мощными стимуляторами и АТ, и ЦТЛ. Однако во всех случаях необходим сильный CD4⁺-ответ для индукции эффекторной функции и формирования иммунологической памяти.

Наиболее известные в мире вакцины действуют через образование нАТ. При разработке анти-ВИЧ-вакцины нАТ как мощные эффекторы стерилизующего иммунитета против ВИЧ-1 также находятся в центре внимания исследователей. Эксперименты с участием нечеловеческих приматов показали, что систематическое введение человеческих поливалентных нейтрализующих моноклональных АТ (нмкАТ; то есть пассивная иммунизация) полностью защищает от внутривенного, орального, ректального или вагинального инфицирования Х4-, Х4/Р5- или Р5-тропными вариантами вируса ОВИЧ (адаптированный к обезьянам ВИЧ) [42]. При этом защита достигается при относительно умеренных дозах поливалентных нмкАТ, уровни циркуляции

которых вполне достижимы при активной либо пассивной иммунизации [35]. Комбинация широко нейтрализующих моноклональных АТ (шнмкАТ) может нейтрализовать до 100% циркулирующего вируса *in vitro* [71] и подавить виремию в гуманизированной мышинной модели *in vivo* [41].

Таким образом, главной целью АТ-вакцин является активная индукция поливалентных нмкАТ посредством иммунизации.

Полученный в последние годы путем клонирования В-клеток ВИЧ-инфицированных лиц большой ассортимент поливалентных нмкАТ [17] служит основой проводящихся по всему миру работ по конструированию анти-ВИЧ-1-вакцины.

Структура поверхностной оболочки ВИЧ и дизайн вакцины

ГП оболочки (Env) являются единственными вирусоспецифическими АГ, доступными для АТ на поверхности вируса и инфицированных клеток, поэтому основная стратегия при разработке противовирусной вакцины должна основываться на выявлении защитных АТ. Известно, что во многих участках Env наблюдается быстрое изменение последовательностей за счет мутаций, что делает очевидной необходимость детального изучения механизмов изменчивости. Это, возможно, позволит понять, какие типы вирусных АГ окажутся полезными при создании вакцин и работа в каких направлениях, напротив, окажется тупиковой.

В течение последних нескольких лет была выделена большая серия мкАТ, способных нейтрализовать широкий спектр циркулирующих штаммов ВИЧ-1, что говорит о наличии значительного количества высококонсервативных эпитопов на ГП оболочки ВИЧ-1 и способности организма человека формировать иммунный ответ на них [39]. На сегодняшний день **четыре высококонсервативные области Env ВИЧ-1 определены в качестве мишеней для шнмкАТ:**

- участок связывания CD4⁺;
- четвертичный участок на V1-, V2-петлях;
- гликаны на внешней оболочке;
- мембранно-проксимальная наружная область (MPER; см. рисунок) [60].

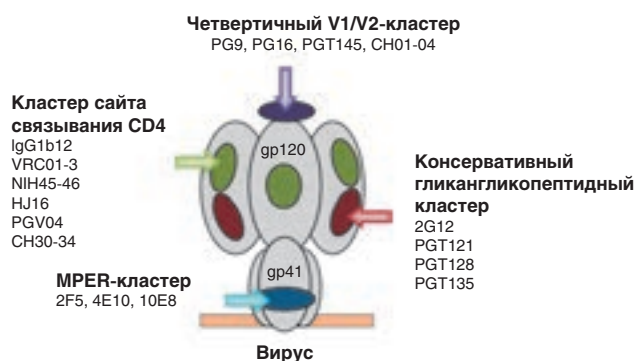


Схема строения поверхностного рецептора ВИЧ.

Под названиями кластеров приведены примеры мкАТ, полученных в пределах данного кластера

Эффективная противовирусная вакцина должна быть поливалентной, то есть реагировать с широким спектром антигенных детерминант, имеющих в составе Env и, возможно, других вирусных белков. Только широкая специфичность сможет в той или иной степени компенсировать высокую изменчивость ГП. Большая часть исследователей считает, что АТ, направленные против различных эпитопов оболочки ВИЧ-1, смогут блокировать внедрение вируса в клетку. Действительно, АТ к вариабельным петлям 1 и 2 (V1, V2) оболочки ВИЧ-1, расположенные в районе шипа, уменьшали риск инфицирования вирусом [56, 76].

Исследования на приматах продемонстрировали, что векторные вакцины на основе аденовируса и поксвируса против вируса иммунодефицита обезьян (ВИО/SIV) дают частичную защиту от заражения, а Env-специфические АТ снижают риск ВИО-инфекции [6]. Поствакцинальные АТ являются нейтрализующими и направлены против V2 и других эпитопов оболочки. Не нАТ также могут осуществлять частичную защиту от ВИЧ-1 [57], поскольку они включают различные эффекторские функции, которые стимулируют врожденный иммунитет уничтожать вирус или инфицированные вирусом клетки.

Доказано, что у пациентов с низким уровнем сыровоточного иммуноглобулина А (IgA) высокий уровень АТ-зависимых цитотоксичных клеток коррелирует со снижением риска инфицирования ВИЧ-1 [9].

Теоретически, усиление действия сыровоточного IgA может уменьшить защитное действие не нАТ, поскольку уровень сыровоточного IgA у вакцинированных положительно коррелирует с риском заражения ВИЧ-1. Известно, что защитная активность нАТ также зависит от Fc-области [34]. Кроме того, важно понять, каков должен быть антигенный контекст, чтобы определенный эпитоп индуцировал продукцию необходимых АТ в результате иммунизации. Таким образом, детальное понимание структуры Env и связанных с ним эпитопов поливалентных нАТ имеют важнейшее значение.

Env, безусловно, необходим ВИЧ-1 для инфицирования клеток-мишеней. Он является ключевым участником взаимодействия с клеточными рецепторами и слияния мембран вируса и клетки. В своей зрелой, функциональной форме Env состоит из трех субъединиц гетеродимера (gp41/gp120), нековалентно связанных между собой в виде тримера. Функционально рецептор состоит из двух частей. Наружная часть, собственно рецептор, состоит из трех субъединиц gp120, трансмембранная часть представлена gp41. Помимо полипептидной цепи в состав gp120 входят в среднем 25 N-связанных гликановых участков, которые составляют половину всей массы ГП.

Географически набор эпитопов шимкАТ представлен следующим образом:

- CD4-связывающая поверхность gp120;
- четвертичный кластер на верхушке тримера (шипа);
- gp120-кластер эпитопа гликопептид-реактивных АТ;
- мембранно-проксимальная наружная область (MPER) gp41-кластера.

Так как участок MPER является одним из наиболее консервативных в пределах Env гена ВИЧ-1 [26], он представляет собой отличную мишень для нАТ, что и привлекает большое внимание создателей вакцин. Поливалентные нАТ, такие как 2F5 и 4Е10, распознающие эпитопы в области MPER трансмембранной части gp41 ВИЧ-1, были выделены от ВИЧ-инфицированных лиц [51]. Эти мкАТ с высокой эффективностью нейтрализуют широкий спектр различных субтипов М-группы ВИЧ-1 [8]. Индукция 2F5/4Е10-подобных нАТ продолжает оставаться одной из главных целей создателей анти-ВИЧ-1 вакцины, хотя до сих пор все усилия были тщетными. Не увенчались успехом и аналогичные попытки создания вакцины на основе MPER-области gp36 ВИЧ-2: хотя вакцина индуцирует образование MPER-специфических АТ, последние не способны нейтрализовать вирус [7]. Причина этого пока не понятна, так как аналогичные вакцины, созданные против нескольких ретровирусов животных, оказались весьма эффективными [7].

Недавно анти-ВИЧ-1, нмкАТ HGN194 против V3-петли в гликановой области ГП, показали перекрестную защитную эффективность у детенышей макаков, что делает протективный V3-эпитоп еще одной потенциальной основой для создания вакцины [72]. В отличие от других мишеней шимкАТ V3 является иммунодоминантным эпитопом и может быть использован для индукции нАТ. В настоящее время проводятся или уже закончены исследования отдельных нмкАТ или их комбинаций с целью определения защитной эффективности при пассивной иммунизации [71].

АТ могут не только прямо блокировать проникновение вируса в клетку (классическая нейтрализация), но также медиировать эффекторские функции через Fc-фрагмент IgG. Модельные исследования на нечеловеческих приматах с использованием штамма ОВИЧ 89.6Р обнаружили протективную роль АТ-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) [75]. Интересно, что защитный эффект нмкАТ b12 против CD4-связывающего сайта реализуется также в основном через ADCC, а не посредством прямой нейтрализации [35].

Важное значение при разработке вакцины на основе АТ имеет тип вируса, который распространяется в популяции. В большинстве случаев при половом пути передачи инфекция вызывается так называемым Т/Ф-вирусом, который отличается по своим свойствам от основной массы вируса, циркулирующего в крови при хронической инфекции. Анализ свойств Т/Ф-вирусов дал интересные результаты, касающиеся структуры и функций Env-области.

Так, ряд исследователей обнаружили, что Т/Ф-вирусы используют корецептор CCR5, который имеет несколько более короткие вариабельные петли и менее гликозилирован, чем хронические штаммы [40]. Уменьшенное гликозилирование Т/Ф-вирусов повышает их восприимчивость к связыванию АТ, поскольку гликановое покрытие укрывает эпитопы от распознавания. Однако для создания эффективной вакцины необходимы дополнительные исследования свойств Т/Ф-вирусов.

Клеточные иммунные ответы и анти-ВИЧ-вакцина

В отличие от иммунного ответа посредством нАТ, который направлен на предупреждение инфекции, ответ ЦТЛ вызывается путем распознавания клеток хозяина, инфицированных вирусом, и направлен на уничтожение этих клеток. Было бы полезно, чтобы гипотетическая вакцина могла вызывать иммунный ответ, способный также контролировать репликацию вируса [31].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что клеточный иммунный ответ может контролировать вирусную репликацию у ВИЧ-инфицированных людей и ВНО-инфицированных макаков-резусов, в том числе посредством CD8⁺-Т-лимфоцитов [47]. Полагают, что вакцина, основанная на стимуляции Т-клеток, способна защитить от ВИЧ-1 одним из нескольких способов. Например, Т-клетки способны быстро мигрировать в участки слизистой оболочки, содержащие фокусы вирусной репликации, прерывая инфекцию в ранней стадии. Однако длительная защита будет зависеть преимущественно от поддержания высокого уровня активных клеток-эффекторов в месте локализации инфекции. Впрочем, наиболее реалистичной целью является ослабление ранней репликации вируса и сохранение контроля над вирусемией таким образом, чтобы прогрессирование заболевания замедлилось или его удалось предотвратить, а репликация вируса снизилась. Для этого необходимы координированные действия ЦТЛ совместно с CD4⁺-Т-клетками.

Другим важным аспектом клеточного иммунного ответа является локализация и фенотип клеточных ИР, вызываемых вакцинацией. Литературные данные [36] свидетельствуют, что степень защиты приматов, вызванная введением живой ослабленной ВНО-вакцины, строго коррелирует с функцией ВНО-специфических эффекторных Т-клеток в лимфатических узлах. Установлено также, что содержание защитных Т-клеток связано с постоянной репликацией вируса вакцины. В то же время контроль над вирусемией в клинических испытаниях в человеческой популяции до сих пор не достигнут [24].

Основные подходы к разработке анти-ВИЧ-вакцины

Современное состояние исследований в области разработки вакцин против ВИЧ-1 предполагает, что эффективная вакцина должна индуцировать продукцию Env-специфических АТ, способных блокировать инфицирование клеток-мишеней. Этот гуморальный иммунный ответ должен включать нАТ (протективные) и/или не нАТ. Кроме того, анти-ВИЧ вакцина должна вызывать клеточные иммунные ответы для контроля вирусной репликации. Эти ответы должны преимущественно включать Gag-специфические CD8⁺-Т-клетки. Остается выяснить, какие именно АГ ВИЧ-1 должны быть включены в вакцину для решения проблемы невероятного разнообразия вируса.

В настоящее время существует четыре основные стратегии выбора АГ при конструировании анти-ВИЧ-вакцины. *Первый подход* заключается в разработке конкретных вакцин для каждого географического региона, которые будут включать АГ, специально подобранные таким образом, чтобы соответствовать циркулирующим местным штаммам ВИЧ-1. Цель данных

вакцин — вызвать ВИЧ-специфический иммунный ответ, который будет с высокой степенью вероятности эффективным в борьбе с региональными штаммами вируса.

Такая вакцина, специфическая для определенного региона (Таиланда), была спроектирована. В ней были использованы иммуногены, характерные для местных тайских циркулирующих штаммов подтипа В [56]. Недостаток ее в том, что данная вакцина не будет уместна в других регионах с иными подтипами вируса. Соответственно, такие вакцины должны специально создаваться для конкретных регионов. Например, векторная вакцина ALVAC с иммуногенами подтипа С специфична для штаммов, циркулирующих в Южной Африке [54]. Теоретически, подобные вакцины могут быть разработаны для подтипа В — в Северной Америке и Европе, подтипа А — на востоке Африки и т. п. К сожалению, ограничений у такого подхода гораздо больше, чем преимуществ. Так, становится практически невозможным тестирование данных вакцин в различных регионах мира. Кроме того, во многих регионах, таких как Центральная Африка, есть несколько циркулирующих суб- и подтипов вируса.

Второй подход заключается в разработке вакцины, которая будет вызывать синтез Env-специфических АТ, способных нейтрализовать широкий спектр подтипов ВИЧ-1. Желательным, но на данном этапе практически невозможным является создание ВИЧ-1-вакцины, которая будет вызывать продукцию АТ, способных нейтрализовать все циркулирующие штаммы вируса.

нАТ вырабатываются только в случае врожденной инфекции и лишь у 10–30% ВИЧ-инфицированных лиц [65].

До недавнего времени исследования были ограничены сравнительно небольшим количеством шнмкАТ и ограниченным числом эпитопов-мишеней [65]. В последние годы были выделены и описаны десятки новых шнмкАТ. Например, L.M. Walker и его коллеги [71] описали 17 новых АТ, которые более широко нейтрализуют подтипы и некоторые из которых были в 10 раз более мощными, чем описанные ранее АТ PG9, PG16 и VRC01. J.F. Scheid и коллеги [61] обнаружили новый класс мощных АТ, имитирующих связывание с CD4, это так называемые агонистические CD4bs-АТ. J. Huang и его коллеги описали АТ, специфические мембранно-проксимальной внешней области, которые нейтрализуют около 98% тестируемых вирусов [37].

Несмотря на идентификацию большого количества шнмкАТ, до сих пор неясно, как выделить такие АТ путем иммунизации. В самом деле, одним из основных пробелов в области создания вакцины против ВИЧ-1 является отсутствие иммуногенов, способных вызывать выработку нАТ широкого спектра. В связи с этим некоторые лаборатории используют ранее выявленные АТ, такие как анти-V1/V2, PG9, PG16 и CH01-CH04-АТ, в качестве основы для разработки новых иммуногенов [43]. Одним из объектов интенсивных исследований в этом направлении является высококонсервативный участок связывания CD4. Для выделения нейтрализующих эпитопов могут быть использованы и чисто белковые структуры [16].

Третий подход заключается в разработке вакцины, способной вызывать клеточный иммунный ответ, направленный на высококонсервативные последовательности ВИЧ-1. Рациональность этой стратегии заключается в том, что

иммунная система будет распознавать множество различных подтипов ВИЧ-1 через мишень общего эпитопа. Эти ИР будут блокировать выход любых мутантов ВИЧ-1. Первоначальный акцент делается на создании природной последовательности АГ, которые могут быть наиболее консервативными среди циркулирующих штаммов ВИЧ-1. Существуют доказательства того, что такие вакцины оказывают иммунное воздействие на ВИЧ-1 на этапе его проникновения в организм, но клеточный иммунный ответ оказывается недостаточным для контроля над вирусемией [58].

В этих разработках используют последовательно-сти ДНК консервативных эпитопов различной длины. Разновидностью данного подхода является разработка иммуногена на основе строго консервативных сегментов ВИЧ-1 с полным исключением мутаций [58]. Консервативные последовательности, включенные в этот иммуноген, необязательно должны соответствовать каким-либо известным Т-клеточным эпитопам. Предполагается, что эти участки, в которых множественные мутации случаются крайне редко, являются иммунологически уязвимыми.

Суть *четвертого подхода* заключается в разработке вакцины, способной вызывать разнообразные вирусоспецифические ответы, поскольку чем больше ширина и глубина эпитопов ВИЧ-1, распознаваемых иммунной системой, тем больше шансов, что иммунные ответы будут соответствовать эпидемическим штаммам вируса. Предыдущие подходы в разработке ВИЧ-1-вакцины имеют общую цель — вызвать специфическую ИР, направленную на высококонсервативные участки ВИЧ-1, общие для широкого спектра вирусных штаммов. Последняя, противоположная стратегия заключается в разработке вакцин, которые вызывают разнообразные ИР, специфические для множества последовательностей ВИЧ-1. Предполагается, что чем больше и разнообразнее ИР, тем больше вероятность того, что вирус будет уничтожен.

Разнообразие иммунных ответов включает Т- и В-клеточные реакции, которые способны распознать одновременно несколько участков ВИЧ-1 (ширина), а также несколько вариантов эпитопов для каждого локуса ВИЧ-1 (глубина). Для реализации этой стратегии предлагается разработать поливалентные иммуногены, которые будут осуществлять нейтрализацию вируса несколькими различными способами. Так, в рамках одной из исследовательских программ были разработаны ВИЧ-1-иммуногены на основе доминирующих в Кении, Танзании, Уганде и Таиланде подтипов вируса [22]. Недавние клинические испытания показали, что эта вакцина хорошо переносится и вызывает стойкие клеточные и гуморальные ИР [18].

Еще одним нестандартным вариантом является разработка так называемых мозаичных иммуногенов [67]. Эти иммуногены создаются для максимального представления в вакцинном иммуногене вирусного разнообразия. Доказано, что мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывают у нечеловеческих приматов большую ширину и глубину клеточного иммунного ответа, чем природные иммуногены вируса. Этот иммунный ответ сопоставим по эффективности с ответом анти-Епв и нАТ. Кроме того, полноцепочечные мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывали более интенсивный иммунный

ответ, чем те иммуногены, иммунный ответ которых направлен только на консервативный участок вируса [59].

Результаты клинических испытаний протовакцин

На сегодняшний день опубликованы результаты лишь нескольких масштабных клинических испытаний анти-ВИЧ-1-вакцин, удовлетворяющих критериям фазы IIb/III. Первичным критерием оценки эффективности вакцин является защита от инфекции взрослого населения. К сожалению, результаты были в целом разочаровывающими.

В испытаниях вакцин VAX 003/004, содержащих рекомбинантный белок gp120, принимали участие в общей сложности 2546/5400 добровольцев, потребителей инъекционных наркотиков. Защитный эффект в этих испытаниях обнаружен не был.

Компания Merck разработала несколько вариантов анти-ВИЧ-1 вакцин на основе gag/pol/nef-генов (вакцины HVTN 502/503) с использованием в качестве вектора аденовируса 5-го типа, а также вакцину на основе gag/pol/nef/env-генов с Ad5 ДНК в качестве вектора. В клинических испытаниях в рамках программы Step принимали участие в общей сложности 8 500 добровольцев. Позитивные результаты также получены не были [10]. Более того, оказалось, что вакцинация повышает восприимчивость к вирусу: 90 добровольцев были инфицированы в ходе испытаний. Возможная причина этого — наличие у испытуемых иммунитета к вектору Ad5. В целом, по отдаленным итогам в обеих группах инфицированных никаких различий в вирусной нагрузке или функциональных показателях Т-клеток не наблюдалось [33], поэтому маловероятно, что этот тип вакцин будет эффективным в предотвращении ВИЧ-инфекции.

Единственным светлым пятном на фоне всеобщего разочарования и скепсиса стали клинические испытания по программе RV144 комплексной вакцины, состоящей из ALVAC-HIV и AIDSVAX gp120 B/E. Дизайнеры вакцины полагают, что она индуцирует как гуморальный (АТ), так и клеточный ответы. Испытания были проведены в Таиланде на добровольцах общей группы риска с участием в каждой из двух групп примерно 8 000 человек. Следует указать, что компонент AIDSVAX gp120 B/E в качестве самостоятельной вакцины оказался неэффективным в ходе III фазы испытаний в Таиланде при участии потребителей инъекционных наркотиков [55].

Эффективность предотвращения инфицирования, то есть снижение риска, обнаруженное в рамках RV144, составило 31,2% [56]. Этот результат был получен при использовании лишь одного из трех методов статистического анализа. Вакцина не влияла на раннюю постинфекционную вирусную нагрузку или количество CD4+-Т-клеток. Наибольший защитный эффект наблюдался у лиц с низким уровнем риска. Впрочем, защитный эффект оказался нестойким и начал снижаться уже через 6 мес после вакцинации. Предполагается, что использование бустерной дозы вакцины через 12 мес позволит сделать иммунитет более длительным и напряженным, а также повысит уровень защиты лиц групп повышенного риска.

Таким образом, при создании безопасной и эффективной профилактической ВИЧ-1-вакцины специалисты сталкиваются с уникальными проблемами, связанными с генетическим разнообразием вируса, его своеобразной способностью умело избегать иммунного ответа и нашим ограниченным пониманием иммунологических механизмов защиты от инфекции. Однако является ли это основанием для утверждений о невозможности в рамках существующей парадигмы вакцины сконструировать эффективный вакцинный препарат? Полагаем, что нет. История медицины показывает, что даже самые сложные проблемы имеют свое решение. Тем не менее, отсутствие вакцины вынудило исследователей обратить внимание на возможность профилактики ВИЧ-инфекции посредством ее лечения, о чем речь пойдет ниже.

Антиретровирусная терапия как профилактика ВИЧ-инфекции

Впервые потенциальные выгоды антиретровирусной терапии (АРТ) для профилактики передачи ВИЧ были смоделированы два десятилетия назад [2]. В целях ограничения распространения эпидемии ВИЧ/СПИДа с 2006 г. в мире был значительно расширен доступ к АРТ [48]. Теоретическими предпосылками для этого послужили фармакокинетические и вирусологические исследования, показавшие, что АРТ останавливает репликацию ВИЧ [63]. В результате, вирусная нагрузка в плазме и половых секретах падает до неопределяемого уровня, следствием чего является длительная ремиссия и резкое снижение трансмиссии ВИЧ. Остаточная незначительная репликация вируса в организме, по-видимому, сохраняется неопределенно долго, вынуждая вирусносителя в течение всей оставшейся жизни принимать противовирусные препараты, что, впрочем, не оказывает какого-либо влияния на профилактический эффект АРТ.

Разработанная и одобренная стратегия «лечение как профилактика» в числе прочего требует расширения и ускорения тестирования на ВИЧ, облегчения доступа к АРТ, что позволяет не только улучшить результаты лечения пациентов, но и сокращает заболеваемость и смертность за счет уменьшения передачи инфекции, то есть дает в итоге весомый социально значимый эффект.

Следует указать, что первые наблюдения, касающиеся снижения смертности от ВИЧ-инфекции и увеличения ожидаемой продолжительности жизни, последовавшие после появления в 1996 г. мощной АРТ, были сделаны в относительно богатых ресурсами регионах мира. Например, в Канаде число новых случаев ВИЧ-инфекции между 1996 и 1999 г. снизилось, тогда как количество новых случаев сифилиса, например, возросло. Стало очевидным, что эффективная АРТ обладает дополнительным достоинством, снижая трансмиссию ВИЧ. Эта гипотеза вторичного профилактического эффекта АРТ подтверждается фактом резкого сокращения после 1996 г. числа детей с врожденной ВИЧ-инфекцией вследствие внедрения комбинированной АРТ во время беременности. В той же Канаде за последние 7 лет только двое детей родились с врожденной ВИЧ-инфекцией. В обоих

случаях ВИЧ-инфекция у матерей не была выявлена до родов [49].

Последующие многочисленные исследования подтвердили превентивное воздействие АРТ [14], в том числе в условиях концентрированных эпидемий. При этом наибольшая эффективность достигалась при сочетании АРТ с классическими профилактическими мероприятиями. В результате за 10 лет число вновь инфицированных в мире снизилось на 700 тыс.: с 3,2 млн в 2001 г. до 2,5 млн в 2011 г. При этом темпы инфицирования людей ВИЧ в 25 странах с низким и средним уровнем дохода снизились на 50% и более [68].

Модельное исследование 2011 г. показало, что сочетание классических принципов профилактики и 80% охват АРТ (в соответствии с рекомендациями ВОЗ по АРВ-2010 [73]) может уменьшить количество новых случаев ВИЧ-инфекции во всем мире с более чем 3 млн в год до 1,2 млн к 2025 г. [62]. Такая комбинированная профилактика предполагает одновременное использование помимо АРТ поведенческих, биомедицинских и структурных мер профилактики, в том числе содействие добровольному медицинскому мужскому обрезанию, поощрению людей последовательно и правильно использовать мужские и женские презервативы наряду с другими проверенными принципами.

Ряд крупных рандомизированных исследований подтвердил модулирующие эффекты расширения масштабов АРТ на заболеваемость ВИЧ-инфекцией. Так, клиническое испытание HPTN 052 среди серодискордантных пар показало снижение на 96% трансмиссии вируса среди пар, начавших АРТ немедленно, по сравнению с теми, кто ожидал падения содержания CD4-лимфоцитов у ВИЧ-положительных партнеров [64]. Проспективный когортный анализ среди африканских пар выявил сокращение на 92% передачи ВИЧ среди пар, начавших АРТ при концентрации CD4-лимфоцитов >250 клеток/мм³, по сравнению с теми, у кого АРТ была инициирована при числе CD4-лимфоцитов ниже 250 клеток/мм³ [21].

Исследование почти 39 000 серодискордантных пар в Китае показало, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 1,3 на 100 человеко-лет среди лиц, чьи ВИЧ-положительные партнеры начали АРТ по состоянию своего здоровья (и сделали это достаточно поздно при медиане CD4-клеток <200 в 1 мм³), по сравнению с 2,6 на 100 человеко-лет среди лиц, чьи партнеры вообще не получали АРТ [38]. Результаты этих исследований подтверждают тесную корреляцию между увеличением охвата АРТ, снижением популяционной вирусной нагрузки (этот показатель в настоящее время рассматривается в качестве совокупного показателя вирусной нагрузки в определенном географическом регионе или сообществе [19]) и более низким риском заражения ВИЧ.

Недавний анализ больших групп населения в сельских районах Южной Африки показал, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией была достоверно ниже в районах с высоким уровнем охвата АРТ ($>30\%$ лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), получали АРТ) по сравнению с районами с низким уровнем охвата ($<10\%$). На каждые 10% увеличения числа людей, получающих АРТ, заболеваемость ВИЧ-инфекцией снижалась на 17% [66].

Другое исследование, также из Южной Африки, сообщает о существенном снижении в популяции вирусной нагрузки после масштабирования АРТ. Анализ данных обо всех вирусных нагрузках, определенных в двух городах между 2004 и 2011 г., установил, что процент ЛЖВ с супрессией вирусной репликации (число вирусных копий $<1\ 000/\text{мм}^3$) удвоился с менее чем 40% примерно до 80% в течение этого периода [12].

Таким образом, комбинированная АРТ улучшает здоровье, продлевает жизнь и существенно снижает трансмиссию ВИЧ. Ожидаемая продолжительность жизни ЛЖВ и имеющих доступ к АРТ, в странах с высоким и низким уровнем доходов сейчас измеряется десятилетиями и приближается к таковой у неинфицированной популяции [52].

Однако, несмотря на несомненные успехи, современная АРТ имеет важное ограничение, поскольку не удается добиться эрадикации инфекции и полного выздоровления пациентов. Иммунный статус (оцениваемый по содержанию CD4-клеток) никогда не возвращается к состоянию, предшествовавшему инфекции. Вместо СПИД-ассоциированных заболеваний появляются другие проблемы, известные как несвязанная со СПИДом заболеваемость или «ускоренное старение». Элиминировать находящийся в латентных резервуарах вирус современные схемы АРТ не способны, то есть вирус персистирует в организме ВИЧ-инфицированного даже во время эффективной АРТ, что вынуждает пациентов десятилетиями принимать дорогие и потенциально токсичные препараты, создавая проблемы на индивидуальном и общественном уровнях. Все это стимулирует поиски возможностей совершенствования АРТ. Это прежде всего касается облегчения и расширения доступа к АРТ для отдельных популяционных группами, а также стран и регионов мира с низким и средним уровнем доходов.

Важная проблема связана с поздним началом лечения. Установлено, что раннее начало АРТ является жизненно важным императивом успешного лечения [15]. В то же время, несмотря на прогрессирующее улучшение и ускорение диагностики, значительная часть ВИЧ-инфицированных прибегает к лечению очень поздно на клинически выраженных стадиях заболевания. Хотя во всех регионах мира средний уровень CD4-лимфоцитов, регистрируемый перед началом АРТ, растет, происходит это очень медленно.

Метаанализ данных 44 исследований, выполненных в странах с высоким уровнем доходов, показал, что среднее содержание CD4-лимфоцитов при инициации АРТ между 1992 г. и 2011 г. повышалось только на 1,5 клеток/ мм^3 в год [44]. В развитых странах начало лечения считается поздним, если у ВИЧ-инфицированного лица содержание CD4 лимфоцитов ≤ 350 клеток/ мм^3 [4]. Тем не менее, даже в Европе около 50% пациентов достаточно поздно начинают АРТ, что значительно повышает риск развития ассоциированных со СПИДом заболеваний и смерти [50]. В регионах с ограниченными ресурсами лечение начинается еще позже — при медиане CD4-клеток <200 в $1\ \text{мм}^3$ или при наличии

у пациента СПИД-индикаторных проявлений [28]. В 20–40% случаев АРТ начинают при концентрации CD4-клеток <100 в $1\ \text{мм}^3$ [28].

Позднее начало лечения влечет за собой низкую выживаемость [46] и раннюю смертность, связанную чаще всего с туберкулезом (ТБ) и инвазивными бактериальными и грибковыми инфекциями [45].

Вообще, сам принцип определения стартовой точки АРТ на основании содержания в крови CD4-лимфоцитов не выдерживает критики. Этот показатель характеризует лишь степень подавления и разрушения иммунной системы ВИЧ-инфицированных, но не уровень репликативной активности вируса. Он не может и не должен определять время начала АРТ. Мониторинг концентрации вирусной РНК (и ряда маркеров микробной транслокации) в крови пациентов позволяет прямо контролировать течение патологического процесса, корректируя в случае необходимости лечение.

Наиболее правильным является назначение АРТ немедленно после установления диагноза ВИЧ-инфекции даже при отсутствии данных по содержанию CD4-лимфоцитов. Не случайно ВОЗ пересмотрела свои рекомендации по лечению вновь инфицированных лиц, прежде всего в части, касающейся начала терапии. В последнем руководстве ВОЗ (2013) рекомендуется инициировать АРТ при содержании CD4-клеток у взрослых пациентов ≥ 500 в $1\ \text{мм}^3$ и немедленно (независимо от числа CD4-лимфоцитов) начинать АРТ серодискордантных пар, беременных женщин, ЛЖВ с коинфекцией ТБ и ВИЧ, ВИЧ и гепатита В, а также детей младше 5 лет [28].

Наконец, лечение должно оставаться эффективным в течение всего периода воздействия, то есть пожизненно. Это означает сохранение приверженности к лечению ЛЖВ, мониторинг эффективности лечения по уровню супрессии вирусной репликации (уровню вирусной нагрузки), как можно более быстрое обнаружение потери лечебного эффекта используемой комбинацией препаратов и замена их на препараты второй-третьей линии. В целом, программа ориентирована на раннее обнаружение и немедленное начало лечения ВИЧ-инфекции с целью перевода ее в обычную хроническую болезнь, что позволяет сохранить пациенту жизнь и социальную активность, несмотря на возрастающий с годами риск появления новых проблем [32].

Серьезным ограничением широкого применения этой программы в регионах с ограниченными ресурсами является высокая стоимость препаратов АРТ. Впрочем, расчеты, проведенные недавно для Южной Африки [30], показали, что повышение порога CD4-клеток при инициации АРТ повышает первоначальную стоимость лечения, сохраняя при этом миллионы жизней. Экономия на лечении помимо моральных проблем приводит к инфицированию новых лиц и новым расходам, так что стратегия «лечение как профилактика» в конечном итоге сохраняет жизни и экономит деньги.

Расширение масштабов тестирования на ВИЧ и внедрение в практику новых лечебных рекомендаций, облегчающих и ускоряющих доступ к АРТ,

необходимо, но недостаточно для успешного осуществления указанной стратегии. В последние годы появилось и стало важным императивом успеха понятие каскадности всего медицинского сопровождения ВИЧ-инфицированных: от установления диагноза через поддержание тесной связи с соответствующими медучреждениями до предоставления эффективной АРТ и сохранения у пациента приверженности к терапии в течение длительного периода. При этом эффект (или его отсутствие) предыдущего этапа медицинского надзора амплифицирует (ослабляет) эффект последующего.

Иллюстрацией данного положения является ситуация с ВИЧ-инфекцией в США: из примерно 1,1 млн ВИЧ-инфицированных лиц диагноз установлен у 874 тыс., 656 тыс. человек поставлены на учет, 437 тыс. из них входят в активную диспансерную группу, 350 тыс. нуждаются в лечении, 262 тыс. получают АРТ, наконец, 210 тыс. сохраняют приверженность лечению и имеют необнаруживаемый уровень вирусной нагрузки, то есть всего около 19% всей ВИЧ-инфицированной популяции [25]. Применение каскадного принципа в лечении ВИЧ-инфекции при соответствующих изменениях в отдельных компонентах каскада позволяет добиться полной вирусной супрессии у 40–50% всех ЛЖВ [49].

Влияние программ по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку на течение эпидемического процесса

Одним из важнейших аспектов борьбы с ВИЧ-инфекцией является предотвращение передачи вируса от инфицированной матери ребенку (ППМР). ВИЧ является основной причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста. В 2013 г. 54% беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода не проходили тестирование на ВИЧ, что является ключевым моментом для доступа к лечению и профилактике ВИЧ [29]. Без лечения примерно треть детей, живущих с ВИЧ, умирает в течение первого года и половина — на втором году жизни, хотя эффективность АРТ при лечении детей выше, чем у взрослых. Так, в случае начала АРТ в возрасте до 12 нед связанная с ВИЧ смертность снижается на 75% [70].

Во всем мире в 2013 г. было инфицировано ВИЧ 240 тыс. детей, а общее число детей, живущих со СПИДом, составило на тот момент 3,2 млн, то есть 9,1% всех ЛЖВ. Запущенный в 2011 г. глобальный план по искоренению новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей и сохранению жизни их матерей сосредоточил усилия на 25 приоритетных странах [27], 21 из которых находятся в Африке к югу от Сахары, где проживают 85% беременных ВИЧ-инфицированных женщин.

Глобальный план предусматривает сокращение передачи ВИЧ от матери к ребенку менее чем до 5% у кормящих грудью матерей с ВИЧ и менее чем до 2% в остальной группе инфицированных кормящих матерей. В естественных условиях, то есть без каких-либо лечебных мероприятий, от 15 до 45% детей, рожденных от матерей, живущих с ВИЧ, приобретают ВИЧ-инфекцию: 5–10% — во время беременности, 10–20% — во время родов и 5–20% — при грудном вскармливании [20].

За прошедшие с момента принятия плана 2 года достигнуты определенные положительные результаты. В 2013 г. 1,3 (1,2–1,4) млн женщин, живущих с ВИЧ, родили ребенка. Эти цифры не меняются с 2009 г., однако впервые число инфицированных детей в приоритетных странах снизилось с 350 тыс. в 2009 г. до 199 (170–230) тыс. в 2013 г. Уровень трансмиссии вируса от матери к ребенку также снизился: если в 2009 г. 25,8% детей, рожденных живущими с ВИЧ женщинами, были инфицированы, то в 2013 г. их пропорция уменьшилась до 16% (13–18%). Однако, несмотря на достигнутый в этих странах очевидный прогресс, необходимо приложить гораздо больше усилий для достижения поставленной цели — уменьшения к 2015 г. числа новых случаев инфекции среди детей на 90%.

Важной вехой глобального плана является расширение тестирования беременных женщин на ВИЧ, которое долгое время оставалось проблемой. В глобальном масштабе в 2009 г. только 26% беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода прошли тестирование на ВИЧ, в 2013 г. их количество уже составило около 44% [74].

Вследствие расширения программ ППМР и внедрения более эффективных схем лечения число детей, заразившихся ВИЧ, во всем мире начало сокращаться.

За период с 2005 г. до конца 2012 г. не менее чем у 804 тыс. детей была предотвращена ВИЧ-инфекция. К концу 2011 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции у детей по сравнению с 2009 г. снизилось на 24%. Эта положительная тенденция продолжилась в 2012 г., когда количество вновь инфицированных детей уменьшилось еще на 19% в 21 приоритетных странах Африки [27]. Усилия по реализации программ ППМР дают ощутимый результат во всем мире. Данные программы помогают не только предотвращать заражение ВИЧ-инфекцией детей, но также, обеспечивая пожизненную АРТ беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, улучшать здоровье матерей и предотвращать возможную последующую передачу вируса половым партнерам, не имеющим ВИЧ.

В недавнем исследовании в одной из провинций Вьетнама было показано, что уровень передачи ВИЧ от матери к ребенку снизился с 27% в 2009 г. до 8% в 2012 г. [53]. В Казахстане уровень трансмиссии вируса от матери к ребенку в период между 2007 и 2010 г. снизился с 11 до 4% [1]. Рутинные измерения уровней трансмиссии ВИЧ и числа инфицированных детей необходимы для оценки воздействия программ ППМР на эпидемический процесс.

Следует также иметь в виду то влияние, которое оказывают на эпидемический процесс серодискордантные пары. Доля беременных и кормящих женщин, живущих с ВИЧ, которые имеют серодискордантных партнеров, колеблется в мире в диапазоне от 10 до 40% [69]. Согласно проведенному в 2010 г. метаанализу данных [23], почти половина (47%) всех женщин в серодискордантных парах имеют ВИЧ-положительный статус. Этот факт подчеркивает необходимость активизации усилий по снижению риска передачи ВИЧ путем предоставления пожизненной АРТ всем беременным и кормящим грудью женщинам, живущим с ВИЧ, как это рекомендовано в 2013 г. ВОЗ [15].

Доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции

Несмотря на значительные результаты, достигнутые в последние годы в борьбе с ВИЧ-инфекцией, ряд проблем сохраняет свою остроту. Так, особого внимания требуют некоторые ключевые группы населения, которые подвергаются высокому риску заражения ВИЧ-инфекцией. Предложенный принцип доконтактной профилактики (ДКП), как полагают, поможет уменьшить риск инфицирования в группах рискованного сексуального поведения. В соответствии с этой стратегией, мужчины, имеющие секс с мужчинами, члены серодискордантных пар, лица, имеющие беспорядочные сексуальные отношения, и, наконец, потребители инъекционных наркотиков должны постоянно принимать препараты АРТ.

Эффективность этой стратегии была оценена в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях в группе мужчин, имеющих секс с мужчинами [31], среди серодискордантных пар [5], в группе сексуально активных молодых взрослых [66] и в группе потребителей инъекционных наркотиков [13]. В каждом из этих исследований эффективность оказалась тесно связана с приверженностью проводимой профилактике. При высокой приверженности трансмиссия ВИЧ снижалась на 90% и более [3]. ДКП оказывалась эффективной только при строгом соблюдении предписанного режима. Отсутствие приверженности среди добровольцев привело к досрочному прекращению ряда испытаний, в других — защитный эффект выявлен не был.

Главная проблема сейчас заключается в том, как лучше всего осуществлять ДКП, чтобы достичь уровня приверженности, который необходим для полной реализации потенциальных ее достоинств. Несмотря на имеющиеся сложности и отсутствие позитивного опыта, Федеральное агентство по лекарственным средствам (FDA) США в 2012 г. одобрило ежедневное оральное применение комбинации TDF+FTC для предотвращения передачи ВИЧ половым путем, а специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) разработали руководство для врачей, регламентирующее назначение препаратов. Совершенно очевидно, что в случае достижения достаточного уровня приверженности и успеха демонстрационных проектов ДКП наряду с другими методами станет частью профилактического направления в борьбе с ВИЧ-инфекцией.

В целом, есть все основания считать, что пандемия ВИЧ-инфекции, от которой пострадало не менее 75 млн человек, близка к завершению. Если верить чиновникам UNAIDS, к 2030 г. человечество уничтожит СПИД. Дай-то Бог.

Литература

- Ahmetova G.M. et al. Assessment of effectiveness of PMTCT program // Children and AIDS Conference, 29 June–1 July 2011.
- Anderson R.M., Gupta S., May R.M. Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1 // *Nature*. — 1991. — V. 350. — P. 356–359.
- Anderson P.L. et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men // *Science Translat. Med.* — 2012. — V. 4. — P. 151–155.
- Antinori A., Coenen T., Costagliola D. et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition // *HIV Med.* — 2011. — V. 12. — P. 61–4.
- Baeten J.M. et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women // *New Engl J Med.* — 2012. — V. 367. — P. 399–410.
- Barouch D. et al. Vaccine protection against acquisition of neutralization-resistant SIV challenges in rhesus monkeys // *Nature*. — 2012. — V. 482. — P. 89–93.
- Behrendt R.U., Fiebig R., Kurth J. Denner. Induction of Antibodies Binding to the Membrane Proximal External Region of gp36 of HIV-2 // *Intervirology*. — 2012. — V. 55. — P. 252–256. DOI: 10.1159/000324483.
- Binley J.M., Wrinn T., Korber B. et al. Comprehensive cross-clade neutralization analysis of a panel of anti-human immunodeficiency virus type 1 monoclonal antibodies // *J. Virol.* — 2004. — V. 78. — P. 13232–13252.
- Bonsignori M. et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family // *J. Virol.* — 2012. — V. 86. — P. 11521–11532.
- Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al: Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial // *Lancet*. — 2008. — V. 372 (9653). — P. 1881–1893.
- Bushman FD, Malani N, Fernandes J, et al. Host cell factors in HIV replication: meta-analysis of genome-wide studies. *PLoS Pathog.* 2009; 5:e1000437.
- Carmona S. et al. A decline in community viral load in Cape Town and Johannesburg, South Africa between 2004 and 2011. 20th Conf. Retroviruses and Opportun. Infect. Atlanta, Georgia, USA, 3–6 March 2013 (Abstract 1040a).
- Choopanya K. et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. — 2013. — V. 381. — P. 2083–2090.
- Cohen M.S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 493–505.
- Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO; 2013.
- Correia B.E. et al. Computational design of epitope-scaffolds allows induction of antibodies specific for a poorly immunogenic HIV vaccine epitope // *Structure*. — 2010. — V. 18. — P. 1116–1126.
- Corti D., Lanzavecchia A.: Broadly neutralizing antiviral antibodies // *Annu. Rev. Immunol.* — 2013. — V. 31. — P. 705–742.
- Currier J.R. et al. Phase I safety and immunogenicity evaluation of MVA-CMDR, a multigenic, recombinant modified vaccinia Ankara-HIV-1 vaccine candidate // *PLoS ONE* 2010; 5:e13983.
- Das M. et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*, 2010, 5:e11068.
- De Cock K.M. et al. Prevention of mother-to-child transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice // *JAMA*. — 2000. — V. 283. — P. 1175–1182.
- Donnell D. et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis // *Lancet*. — 2010. — V. 375. — P. 2092–2098.
- Earl P.L. et al. Design and evaluation of multigenic, multi-clade HIV-1 MVA vaccines // *Vaccine*. — 2009. — V. 27. — P. 5885–5895.
- Eyawa O. et al. HIV status in discordant couples in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Inf. Dis.* — 2010. — V. 10. — P. 770–777.
- Flynn N.M. et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 654–665.
- Gaschen B. et al. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection // *Science*. — 2002. — V. 296. — P. 2354–2360.
- Gardner E.M., McLees M.P., Steiner J.F., del Rio C., Burman W.J. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection // *Clin Infect Dis.* — 2011. — V. 52 (6). — P. 793–800.
- Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. Geneva, UNAIDS, 2011.
- Global update on HIV treatment. 2013: Results, impact and opportunities, June 2013, WHO report.
- Global update on health sector response to HIV 2014. WHO report in partnership with UNICEF and UNAIDS. July 2014.
- Granich R., Kahn J.G., Bennett R., et al. Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011–2050 // *PLoS ONE*. 2012; 7 (2): e30216.
- Grant R.M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men // *New Engl J Med.* — 2010. — V. 363. — P. 2587–2599.
- Grinsztejn B., Luz P.M., Pacheco A.G. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART Era // *PLoS One*. 2013; 8 (4): e59768.

33–76: список литературы находится в редакции

В.П. Малый, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой инфекционных болезней
Харьковская медицинская академия последипломного образования



Д.м.н., профессор
В.П. Малый

Knowlesi-малярия: новый вид заболевания у человека

В современной истории человечества практически нет заболевания, которое бы в такой степени влияло на все сферы жизни целых регионов земного шара, как малярия. Это одно из самых распространенных и опасных паразитарных заболеваний в мире, которое продолжает угрожать 40% населения земного шара и регистрируется на всех континентах, кроме Антарктиды. Самое большое бремя тропической малярии лежит на странах Экваториальной Африки, Юго-Восточной Азии, но болезнь поражает и жителей других регионов мира, включая и азиатскую часть Европейского региона ВОЗ.

Ежегодно число случаев заражения малярией составляет до 500 млн. Согласно ВОЗ, эта цифра ежегодно возрастает на 16%. Общее число летальных исходов достигает от 1,5 до 3,0 млн в год. Высокий уровень летальности связан с формированием устойчивости плазмодиев к препаратам, входящим в арсенал средств лечения и профилактики, а также с повышением устойчивости переносчика к инсектицидам.

25 апреля — Всемирный день борьбы против малярии, учрежденный на 60-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2007 г. Он посвящен объединению глобальных усилий для эффективной борьбы против этого заболевания. В настоящее время ВОЗ, учитывая прогноз дальнейшего распространения малярии, наметила четкий план мероприятий по снижению уровня заболеваемости данной инфекцией. Вопрос о ликвидации малярии, провозглашенный в 60-е годы прошлого столетия, уже не актуален, эта цель пока недостижима. Но, учитывая возможность окончательной

разработки вакцины и ее применения с целью профилактики малярии, полная ликвидация заболевания представляется реальным, но сложным процессом.

Все вышеперечисленное предопределяет **актуальность проблемы малярии**, которая в нынешних условиях приобрела новые черты по многим причинам:

- значительная миграция населения;
- глобальное изменение климата, влияющее на распространение переносчиков, в том числе возвращение их в Европу;
- резистентность комаров к инсектицидам;
- резистентность возбудителей к противомалярийным препаратам;
- несоблюдение инструкций по лечению (например, использование монотерапии);
- самолечение;
- диагностические ошибки и т. д.

Малярия является острым трансмиссивным протозоозным заболеванием человека, вызываемым 5 видами малярийных плазмодиев: *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale* и ранее не известным *P. knowlesi*. На сегодняшний день доказано, что *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* и др. способны инфицировать не только обезьян, как это было известно ранее, но также людей. Это новая видовая форма заболевания обнаружена относительно недавно в Юго-Восточной Азии (Малайзия).

Этиология *knowlesi*-малярии

P. knowlesi — возбудитель зоонозной *knowlesi*-малярии (КМ), обычно поражает макака, однако все чаще стал вызывать заболевания у людей, при этом захватывая

все новые территории в Юго-Восточной Азии. В 1932 г. R. Knowles и В.М. Das Gupta, после того как проследили передачу человеку малярии обезьян через пассаж крови, используя обезьяний плазмодий в качестве пиретического агента для лечения больных нейросифилисом, открыли новый вид плазмодия, который назвали в честь одного из исследователей — *P. knowlesi*.

Следует отметить, что все перечисленные виды возбудителей отличаются между собой по морфологическим признакам, биологии, вирулентности, жизненному циклу, продолжительности периода инкубации, характеру вызываемых ими патологических процессов, эпидемиологическим признакам, чувствительности к химиопрепаратам, иммунологическим характеристикам. Эти отличия имеются и у возбудителя КМ.

Жизненный цикл возбудителей малярии у человека включает двух хозяев: **промежуточного хозяина** — человека (бесполое развитие — шизогония) и **окончательного хозяина** — комара рода *Anopheles* (половое развитие — спорогония), в организме которых развитие возбудителей малярии проходит поочередно.

Жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий среди всех известных видов плазмодиев как у человека, так и у животных, что объясняет ежедневные приступы малярии у таких пациентов. При этом происходит поражение как молодых, так и старых эритроцитов, что обуславливает развитие высокой паразитемии, а развитие паразитов в этих клетках проходит асинхронно.

Во время развития инфекции у человека гаметоциты формируются на низких уровнях, что подтверждает вероятность преимущественно зоонозной передачи возбудителя [18]. Порог гиперпаразитемии ниже, чем при *falciparum*-малярии, однако сочетание с кратким бесполом циклом может быть более опасным в плане тяжелого течения и развития смертельного исхода.

Значительной секвестрации пораженных эритроцитов в кровеносном русле жизненно важных органов не происходит. При летальном исходе выявлено скопление паразитов в сосудах, но без цитоадгезии эритроцитов к эндотелию. Прослеживается пропорциональная зависимость тяжести течения болезни от среднегеометрического количества паразитов.

Микроскопически ранние трофозоиты *P. knowlesi* напоминают кольцевидные формы *P. falciparum*, а поздние стадии морфологически не отличаются от таковых при инфицировании *P. malariae*. Данные особенности обуславливают сложность диагностики и частые диагностические ошибки.

Характеризуя данные эпидемиологии, важно отметить, что ранее в экспериментальных условиях, а ныне и в природных, установлена возможность заражения людей зоонозными видами плазмодиев малярии — малярии обезьян. Преодолев межвидовой барьер, *P. knowlesi* стал вызывать заболевания у людей.

***P. knowlesi* не являются строго видоспецифическими, установлена возможность экспериментальной передачи инфекции от обезьян к человеку и от человека к человеку [5].**

Другие механизмы видовой специфичности плазмодиев связаны с особенностями комара-переносчика, его видовой специфичностью и преимуществами питания. Поэтому передача *P. knowlesi* является ограниченной, так как паразит может передаваться только

определенными комарами *Anopheles* [7, 23]. Основными переносчиками в группе комаров *Anopheles leucosphyrus* являются *Anopheles latens* и *Anopheles cracens*, которые преимущественно питаются в лесу, кусая людей и макак в вечернее и ночное время [8]. Вместе взятые, различные механизмы ограничивают зоонозные виды *Plasmodium*, способные инфицировать людей, но *P. knowlesi* является исключением из этого правила.

Большое количество случаев КМ у людей показывает, что *P. knowlesi* в большей степени способен инфицировать людей, чем другие виды плазмодиев, вызывающие малярию у приматов. Если установится природная передача человек—комар—человек, *P. knowlesi* может еще больше распространиться в Азии. Такая ситуация возможна благодаря широкому распространению как минимум одного из переносчиков — *A. latens* — в Юго-Восточной Азии и в южной части Индийского субконтинента, в том числе популярных туристических районах на западе Индии [8]. В дальнейшем прояснится, произошло ли распространение *P. knowlesi* в прошлом или произойдет в будущем, но на сегодняшний день ни такое распространение, ни передача человек—комар—человек еще не зарегистрированы.

У природных хозяев (макак *M. fascicularis* и *M. nemestrina*) *P. knowlesi* вызывает бессимптомный низкий уровень паразитемии или легкое течение болезни, а у макак-резус (*M. mulatta*), наоборот, наблюдается тяжелая летальная инфекция [8, 19]. Пока не установлено, получена ли *knowlesi*-инфекция человека только от комаров, кусающих макак, или произошла ее природная передача человек—комар—человек. Зоонозный характер инфекции допускается из-за отсутствия формирования очагов в поселениях человека, в которых было описано большинство случаев болезни. Кроме того, у большинства этих пациентов в анамнезе было недавнее пребывание в лесу, который является характерной средой обитания комаров-переносчиков [8, 21]. Важным является и тот факт, что во время развития инфекции человека гаметоциты формируются на низких уровнях, что подтверждает предположение о преимущественно зоонозной передаче возбудителя. Через сформировавшуюся природную среду комаров-переносчиков передача в условиях города вряд ли может состояться.

Ситуация может измениться в случае, если возникнет передача человек—комар—человек, потому что как минимум один широко распространенный вид городского комара (*Anopheles stephensi*) экспериментально показал себя как возможный переносчик *P. knowlesi* [6], хотя еще раньше сообщалось о том, что *P. knowlesi* может передаваться от обезьян человеку комарами *Anopheles balabacensis*, которые являются важным переносчиком малярии человека в лесистой местности Юго-Восточной Азии [5]. Позднее появилось сообщение о природной естественной КМ у человека [13].

Зоонозный потенциал *P. knowlesi* до недавнего времени казался ограниченным, природно-естественная КМ у человека считалась редкой, пока в 2004 г. не было описано большое количество *knowlesi*-инфекций у людей [19]. С использованием молекулярных методов детекции было установлено, что 58% (из 201 пациента) с малярией были инфицированы малярийным паразитом обезьян *P. knowlesi*. Случаи заболевания были ранее неправильно расценены как *P. malariae*. Диагностические ошибки связаны с морфологической

схожестью *P. knowlesi* и *P. malariae* — кровяные стадии размножения этих двух паразитов при световой микроскопии очень трудно отличить. Однако *P. malariae* размножается через 72 ч и никогда не достигает опасно высокой плотности в крови, *P. knowlesi* же вызывает малярию с ежедневными приступами, а без лечения возбудитель может быстро достичь потенциально смертельной плотности.

Большой прогресс в этих исследованиях был достигнут только в 2000 г., когда стала широко использоваться полимеразная цепная реакция (ПЦР) для распознавания этого возбудителя. Так, в ретроспективном исследовании при помощи гнездовой ПЦР (nested PCR) [8] архивных мазков крови пациентов с малярией из различных регионов Малайзии ДНК *P. knowlesi* была выявлена в 27,7% (из 960 образцов) и 83,7% (из 49 образцов), в том числе и в мазках крови всех пациентов с летальным исходом заболевания. Другой анализ архивных мазков крови показал, что *P. knowlesi* вызывал малярию у большого числа пациентов с 1996 г. [18].

Большой объем исследований, проведенных в этом направлении, также позволил установить [10], что из 152 больных в стационаре на о. Борнео (Малайзия) у 70% определили возбудителя малярии *P. knowlesi*, у 16% — *P. falciparum* и у 14% — *P. vivax*.

Поступают сообщения о КМ у местных жителей или путешественников, которые возвращаются не только из Малайзии, но и из других регионов, в частности из Сингапура, Таиланда и Мьянмы, Вьетнама, Индонезии, Брунея, с Филиппинских островов и др. Эти лица кратковременно (5 дней) или более длительный период (1–4 нед) находились в районе джунглей. Диагноз подтверждался с помощью *knowlesi*-специфической ПЦР. У некоторых из них была низкая паразитемия.

Несмотря на тот факт, что КМ широко распространена в Юго-Восточной Азии и поражает в основном людей, которые в силу различных причин посещают лесные массивы или прилегающие к ним территории, экология передачи этого потенциально серьезного заболевания может измениться [8]. В последнее время европейцы, которые путешествуют в Малайзии, заболевали КМ уже после возвращения домой [2, 16]. Рост туризма и деловых связей в Юго-Восточной Азии может означать, что в будущем в западных странах количество случаев данного заболевания значительно увеличится.

Приведенные материалы позволяют утверждать, что существует пятый возбудитель малярии у людей. Тот факт, что *P. knowlesi* в данное время регистрируется в нарастающем количестве, в некоторых регионах может быть связан со снижением уровня заболеваемости *falciparum*- и *vivax*-малярии.

Среди факторов, определяющих тяжесть течения КМ, обусловленных патогенным воздействием плазмодия на организм человека, выделяют безвыборочное поражение эритроцитов, обеспечивающее существенное преимущество *P. knowlesi* как по сравнению с *P. falciparum*, так и с *P. vivax*.

Несмотря на тот факт, что значительной секвестрации эритроцитов, пораженных *P. knowlesi*, не отмечается, летальность у резус-обезьян (*M. mulatta*) обусловлена высокой биомассой возбудителя, быстрым развитием анемии, желтухи и острой почечной недостаточности (ОПН), что характерно и для *falciparum*-малярии (тропической). Важно также отметить, что

хотя порог гиперпаразитемии при *knowlesi*-инфекции ниже, чем при *falciparum*-малярии, такая гиперпаразитемия совместно с коротким бесполом циклом может являться более опасной и привести к тяжелому течению и смертельному исходу (у пациентов с летальным исходом заболевания паразитемия достигала 10–15% плазмодиев в поле зрения микроскопа).

На аутопсии смертельного случая КМ [9] цитоадгезия зараженных паразитами эритроцитов к эндотелиальным клеткам отсутствовала, хотя отмечалось скопление паразитов в сосудах, в том числе и головного мозга. Это подчеркивает отличие патогенеза КМ от тяжелой *falciparum*-малярии.

Известно, что беременность усиливает восприимчивость к малярии, в частности к *falciparum*- и *knowlesi*-вариантам [26]. Так, среди госпитализированных по поводу КМ женщин 18% были беременные [24]. Показано, что у беременных женщин, проживающих в эндемичных очагах, титр антиадгезивных антител снижен, несмотря на увеличение общего уровня противомаларийных антител, что объясняет высокую летальность по причине малярии в этой группе. Данный факт может объяснить феномен секвестрации эритроцитов в микрососудах плаценты.

Интенсивная секвестрация пораженных эритроцитов в плаценте сопровождается анемией у матери. Это ведет к утолщению синцитиотрофобластов, нарушению плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности. Развитие плода задерживается, этому могут способствовать провоспалительные цитокины, преодолевающие плацентарный барьер. Возрастают материнская смертность и частота гибели плода [24].

Хотя эта патология присуща тропической малярии, в последнее время системное влияние малярии на низкую массу тела новорожденных наблюдают также при трехдневной малярии. Повышенная заболеваемость тропической малярией у женщин отмечается в течение 3 мес после родов, что указывает на иммуносупрессивную природу данного заболевания. Но в целом причина тяжелого течения как *vivax*-, так и КМ у женщин остается невыясненной [20].

Диагностика КМ

Клиническая характеристика КМ описана недостаточно, исследований относительно естественно приобретенной инфекции в этом плане очень мало. В работах J. Cox-Singh и соавт. (2008), С. Daneshvar и соавт. (2008) была сделана первая докладная проспективная клиническая оценка в регионе Малазийского Борнео, в котором она является наиболее распространенной локально приобретенной малярией у человека.

КМ характеризуется ежедневными приступами, что отличает ее от других видов малярии человека. **Клинические проявления КМ** включают: гипертермию, ежедневную лихорадку и озноб, головную боль различной интенсивности, недомогание, миалгии, артралгии, боль в животе, одышку, тахикардию, продуктивный кашель, умеренные нарушения функции печени.

Одышка и продуктивный кашель часто связаны с развитием **дыхательной недостаточности** (ДН). Причем, последняя развивается намного чаще у женщин [10]. Синдром ДН может развиваться и у пациентов без осложнений, с летальным исходом даже в период лечения, но при высокой паразитемии (более 200 000/мкл). У пациентов, которые страдали от одышки, рвоты, среднее геометрическое количество паразитов было выше в сравнении с теми, у которых эти симптомы отсутствовали.

Тесная связь между паразитемией и ДН показывает, что специфические эффекты паразита, которые увеличивают проницаемость легочных капилляров, а не ятрогенные перегрузки жидкостью или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, ответственны за развитие ДН, как и при *falciparum*-малярии [29].

Тяжелое течение КМ (по критериям ВОЗ для определения степени тяжести *falciparum*-малярии [26]) встречается с различной частотой. В более ранних исследованиях имеются данные о 7% случаев [10]. Согласно более поздним исследованиям [24], тяжелое течение достигало уже 39%, причем из них в 27% случаев заболевания заканчивалось летально.

Особенностью тяжелой КМ является **развитие осложнений**. Наиболее распространенными проявлениями тяжелого течения заболевания практически с одинаковой частотой являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с ДН легочной, а не метаболической этиологии, ОПН, инфекционно-токсический шок (ИТШ), реже — метаболический ацидоз (МА; на основании анализа газов артериальной крови). Причем частота развития ОРДС и шока значительно выше, чем у больных с тяжелым течением *falciparum*-малярии [11, 22, 26].

Маркером тяжести служит **паразитемия** 100 000/мкл крови и выше (хотя у большинства больных паразитемия невысокая, но в то же время с большими колебаниями). Наиболее частыми клиническими проявлениями КМ является ДН, которая может отображать отек легких, ОРДС или МА. ОРДС с гипоксемией может развиваться у всех пациентов с тяжелым течением болезни. При этом частота дыхания превышает 30 в 1 мин, насыщение крови кислородом падает. Сатурация кислорода становится ниже по сравнению с таковой у больных с неосложненным течением болезни. Допускают, что гипоксемия, связанная с острым поражением легких, является главной причиной острой ДН при КМ, хотя и МА также может являться причиной такого состояния.

ДН может развиваться и через несколько дней после начала лечения, хотя это происходит при уже явной ОПН. Установлена сильная корреляция между плотностью паразитемии и развитием ДН. У этой категории больных также появляется желтуха (уровень общего билирубина составляет около 45 мкмоль/л). Причиной МА, вероятно, является шок и гипоксемия.

У пациентов с тяжелым течением часто развивается ОПН (уровень сывороточного креатинина превышает 265 мкмоль/л, несмотря на инфузионную терапию). Шок регистрируется более чем у половины больных с тяжелым течением КМ. Причем, почти у 10% больных нередко в культуре крови выявляют клинически значимую бактериемию [24], что, вероятно, осложняет течение болезни.

Наличие *knowlesi*-паразитемии связано с уровнем общего билирубина в сыворотке крови, но не с уровнем сывороточной АЛТ. Уровень АЛТ может отображать относительно интенсивный гемолиз, связанный с коротким эритроцитарным циклом, а не нарушением функции печени [1]. Возможно также, что нарушения функции печени обусловлены разрушительными метаболическими последствиями (такими как желтуха, гипогликемия и молочнокислый ацидоз) [1].

Церебральная форма заболевания (наиболее опасное осложнение при *falciparum*-малярии) у больных КМ отсутствует [10], неврологические нарушения встречаются редко. В то же время посмертное изучение летального случая КМ показывает, что инфицированные эритроциты могут секвестрироваться в капилляры головного мозга, сердца и почек [9]. У обезьян при тяжелой инфекции неврологические явления также отсутствуют, хотя имеет место оглушение. Причины отсутствия малярийной комы у пациентов с КМ недостаточно ясны и могут отражать различия в патофизиологии между КМ и *falciparum*-малярией.

Несмотря на несеквстрационный характер КМ и отсутствие значительных неврологических осложнений, у 7,5% пациентов были обнаружены признаки инсульта в контексте уже существующего цереброваскулярного риска [10]. Вероятно, КМ является благоприятным фактором, а не причиной этого явления.

При тяжелом течении КМ проявляется **гипотензией** (систолическое АД <80 мм рт. ст.) и **гипогликемией** (уровень глюкозы венозной крови <2,2 ммоль/л). Клиника тяжелой малярии может проявляться сочетанием указанных признаков с еще большим нарастанием тяжести общего состояния больных с реальной угрозой летального исхода. Так, среди пациентов с тяжелым течением в 62,8% случаев возникало более двух осложнений [24].

У пациентов с КМ случаи тяжелой анемии не регистрируются, тогда как при *vivax*-малярии анемия и неврологические нарушения описаны как общие проявления инфекции [15, 20]. Эти осложнения наблюдаются у более молодых лиц и в регионах, где регистрируется малярия нескольких видов. В то же время КМ в 100% случаев, независимо от тяжести течения, сопровождается **тромбоцитопенией**, при других видах малярии она встречается в 80% случаев [12, 17]. У трети пациентов количество тромбоцитов снижается до 50 000/мкл. У некоторых больных количество тромбоцитов может резко снизиться даже при невысокой паразитемии. При этом следует обратить внимание, что, несмотря на очень высокую распространенность тромбоцитопении, ни у одного пациента не было отмечено клинически выраженной коагулопатии. Это согласуется с относительной редкостью геморрагических эпизодов в клинике, которые часто осложняют тяжелую *falciparum*-малярию [27].

Наличие тромбоцитопении является важным диагностическим признаком КМ.

У пациентов с *falciparum*-малярией взаимосвязь между низким количеством тромбоцитов и маркерами тяжести имеет важное прогностическое значение [14]. При выписке из стационара количество тромбоцитов повышается и до 28-го дня болезни нормализуется.

У пациентов с летальным исходом КМ [8, 10] клинические проявления характеризуются:

- гиперпаразitemией;
- сильными болями в животе;
- лихорадкой с ознобом;
- часто — обезвоживанием и гемоконцентрацией;
- гепаторенальной дисфункцией (что является признаком и *falciparum*-малярии);
- желтухой (грозный признак и тяжелой *falciparum*-малярии);
- рефрактерной гипотензией (очень похожей на алгидную *falciparum*-малярию);
- полиорганной недостаточностью;
- повторяющейся (рецидивирующей) гипогликемией (не исключается связь с терапией хинином) [30];
- тромбоцитопенией (на уровне 30 000/мкл);
- лактатацидозом;
- быстрым прогрессированием заболевания.

Средний возраст умерших составил 64 года, выживших — 53 года. Среди тяжелых форм заболевания летальность достигает 27% [24]. У всех умерших отмечался ОРДС, у 83% — ОПН и почти у 70% — ИТШ на фоне высокой паразитемии (++++; у выживших — +++). Непродолжительный 24-часовой цикл бесполой репликации и высокая паразитарная нагрузка свидетельствуют о том, что *P. knowlesi* является потенциально опасным патогеном для жизни людей [8, 10].

Учитывая то, что неосложненные формы КМ реагируют на хлорохин [19], *malariae*-малярия связана с относительно низкой паразитарной нагрузкой и доброкачественным клиническим течением [25], а заболеваемость *malariae*-малярией по сравнению с КМ в странах Юго-Восточной Азии, на территории которых обитают нечеловекоподобные приматы, низка. Некоторые специалисты настоятельно рекомендуют диагностировать малярию с гиперпаразitemией и морфологией паразита, что напоминает *P. malariae*, как КМ.

В связи с тем, что жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий из всех известных плазмодиев (человека и животных), экспресс-диагностика и своевременное эффективное лечение имеют важное диагностическое и прогностическое значение. Ввиду отсутствия специфических рутинных тестов для диагностики, рекомендуется интенсивное наблюдение, соответствующее тяжелой *falciparum*-малярии [8]. К сожалению, пока не приводятся убедительные признаки, которые отличали бы КМ от *falciparum*- или *vivax*-малярии. Большинство случаев КМ характеризуется неосложненным течением, пациенты демонстрируют быстрый ответ на лечение хлорохином и примахином. В то же время нередко регистрируется и тяжелое течение КМ, что приводит в ряде случаев к летальному исходу [8].

Важно также отметить, что *P. knowlesi* (как и *P. malariae*) сложно отличить микроскопически. Ранние трофозоиты напоминают кольцеподобные формы *P. falciparum*, а поздние стадии морфологически не отличаются от таковых при *P. malariae* [5]. Это объясняет, почему *P. knowlesi*, как правило, ошибочно диагностируется как *P. falciparum* и/или *P. malariae* [4, 8, 16, 18]. В связи с тем, что КМ является потенциально угрожающей

жизни, этот диагноз всегда должен подозреваться в случаях, когда микроскопическое исследование предполагает *P. malariae*, но течение заболевания тяжелое или отмечается высокая паразитемия (количество паразитов >5 000/мкл), а в анамнезе имело место пребывание в лесу или на его окраинах в Юго-Восточной Азии [18].

Лечение КМ

Учитывая тот факт, что жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий из всех плазмодиев человека и животных, то если у пациента ежедневно отмечается потенциально быстрое беспрецедентное нарастание паразитарной нагрузки, терапия должна расцениваться как неотложная (как и при *falciparum*-малярии), и даже краткосрочная задержка в правильной диагностике и лечении может увеличить риск осложнений и привести к летальному исходу.

Изданное ВОЗ «Руководство по лечению малярии» [26] не дает рекомендаций в отношении лечения больных КМ, в то же время рекомендации CDC (2013) уже рассматривают вопросы ее лечения. Установлено, что *P. knowlesi* отличается чувствительностью к многочисленным альтернативным методам терапии.

Пациентам с неосложненным течением заболевания назначают хлорохин, который демонстрирует высокую клиническую эффективность и редко — отсутствие признаков резистентности [10, 26] в общей дозе 25 мг/кг в течение 3 дней (10 мг/кг, затем — 5 мг/кг через 6, 24 и 48 ч). Согласно руководству CDC (2013), для лечения этого вида инфекции может быть использован хлорохин или гидроксихлорохин. После лечения хлорохином пациентам назначают 2 дозы примахина (15 мг) через 24 и 48 ч (для элиминации возможных гипнозоитов). Однако какие-либо доказательства развития рецидивов инфекции у макаки и у человека отсутствуют, а также нет данных о существовании гипнозоитов при *knowlesi*-инфекции, поэтому представляется маловероятным, что такие больные требуют назначения примахина (в отличие от *vivax*- и *ovale*-малярии, при которых, как известно, могут сохраняться гипнозоиты с дальнейшим развитием рецидивов).

Используется также перорально хинин, который при тяжелом течении назначают внутривенно [8, 10, 19], и хинин с доксициклином [16], мефлохин [2]. Американских пациентов после возвращения из эндемичного региона лечили сочетанием атовахона с прогванилом [3].

В некоторых более поздних исследованиях [24] при анализе результатов лечения больных КМ было установлено, что при неосложненном течении выявлена эффективность (кроме хлорохина и хинина) сочетания артемизина с люмефантрином, которое оказалось более эффективным (время паразитарного клиренса сокращалось более чем в 2 раза).

С целью лечения КМ с тяжелым течением вместо хинина стали использовать артемизинат внутривенно [24], который оказался более эффективным (длительность паразитемии заметно сокращалась). Летальность снижалась до 17% (у лечившихся хинином она достигает 31%). Для повышения эффективности терапии при неосложненном и тяжелом течении болезни, наряду с вышеуказанными препаратами, рекомендуют доксициклин и другие антибактериальные препараты. В эндемичных регионах в настоящее время при

неосложненных формах широко используют артемизинин, при тяжелом — артемизинин внутривенно.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что КМ можно лечить большим арсеналом противомалярийных препаратов. Терапию следует начинать немедленно, как и при *falciparum*-малярии, из-за потенциально серьезного характера этих инфекций и трудностей в дифференциальной диагностике их клинической симптоматики или возможной микст-инфекции, которую тяжело диагностировать на основании только микроскопического исследования.

Пациенты с тяжелым течением КМ в 77% случаев требовали проведения интенсивной терапии: инотропной поддержки, гемодиализа, ИВЛ, переливания эритроцитарной или тромбоцитарной массы, свежзамороженной плазмы. При показаниях проводится оральная или внутривенная регидратация. Лечение проводят согласно протоколу ВОЗ для тяжелой тропической малярии [27], но пороговые значения для гиперпаразитаемии и анемии были заменены на >100 000 бесполок форм в мкл цельной крови и <7,1 г гемоглобина/дл, соответственно, с поправкой на низкий уровень иммунитета среди местного населения [10].

Таким образом, *P. knowlesi* является пятым малярийным паразитом, который, преодолев межвидовой барьер, вызывает особый вид малярии зоонозного типа у человека, обычно поражающий макаков. От других видов малярии этот возбудитель отличается самым коротким жизненным циклом, что объясняет ежедневные приступы, приводящие к тяжелому течению и нередко — к смертельному исходу. Также отличительной чертой КМ является низкий уровень формирования гаметоцитов. Морфологически ранние трофозоиты напоминают кольцевидные формы *P. falciparum*, а поздние стадии не отличаются от таковых при *P. malariae*, что нередко приводит к диагностическим ошибкам.

Передача паразита происходит только определенными комарами *Anopheles* и, как минимум, двумя переносчиками, которые преимущественно питаются в лесу (на макаках и людях), являющемся средой их обитания. Поэтому очаги формирования данного вида малярии в поселениях отсутствуют, что характеризует зоонозный характер инфекции. Передача в условиях города пока не доказана.

Маркером тяжести служит паразитемия, частыми являются ДН, ОРДС, ОПН, ИТШ, их сочетания, нередко — тромбоцитопения. Лечение при данном виде малярии приравнивается к неотложным мероприятиям.

Литература

1. Babady N.E., Sloan L.M., Rosenblatt J.E., Pritt B.S. Detection of *Plasmodium knowlesi* by real-time polymerase chain reaction // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2009. — Vol. 81. — P. 516–518.
2. Bronner U., Divis P.C., Farnert A., Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo // *Malar. J.* — 2009. — Vol. 8. — P. 15. — 5 p.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Simian malaria in a U.S. traveler New York, 2008 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* — 2009. — Vol. 58. — P. 229–232.
4. Chin W., Contacos P.G., Coatney G.R., Kimball H.R. A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys // *Science.* — 1965. — Vol. 149. — P. 865.
5. Chin W., Contacos P.G., Collins W.E., Jeter M.H., Alpert E. Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 1968. — Vol. 17. — P. 355–358.
6. Coatney G., Collins W., Warren M., Contacos P. CD-ROM: the primate malariae [original book published 1971]. Division of Parasitic Diseases (DPD), ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
7. W.E. Collins, G.M. Jeffery, J.M. Roberts. 2004. A retrospective examination of reinfection of humans with *Plasmodium vivax*. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70: 642–644.
8. Cox-Singh J., Singh B. *Knowlesi* malaria: newly emergent and of public health importance? // *Trends. Parasitol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 406–410.
9. Cox-Singh J., Hiu J., Lucas S.B., Divis P.C., Zulkarnaen M., Chandran P., et al. Severe malaria — a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: a case report // *Malar. J.* — 2010. — Vol. 9. — P. 10. — 7 p.
10. Daneshvar C., Davis T.M., Cox-Singh J., Rafa'ee M.Z., Zakaria S.K., Divis P.C., et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49. — P. 852–860.
11. Dondorp A.M., Lee S.J., Faiz M.A., Mishra S., Price R., Tjitra E., et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47. — P. 151–157.
12. Erhart L.M., Yingyuen K., Chuanak N., et al. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2004. — Vol. 70. — P. 8–14.
13. Fong Y.L., Cadigan F.C., Coatney G.R. A presumptive case of naturally occurring *Plasmodium knowlesi* malaria in man in Malaysia // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1971. — Vol. 65. — P. 839–840.
14. Gerardin P., Rogier C., Ka A.S., et al. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with *falciparum* malaria // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2002. — Vol. 66. — P. 686–691.
15. Genton B., D'Acremont V., Rare L., et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008. — Vol. 5. — P. e127.
16. Kantele A., Marti H., Felger I., Muller D., Jokiranta T.S. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia // *Emerg. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1434–1436.
17. Moulin F., Lesage F., Legros A.H., et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88. — P. 540–541.
18. Lee K.S., Cox-Singh J., Singh B. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections // *Malar. J.* — 2009. — Vol. 8. — P. 73. — 10 p.
19. Singh B., Lee K., Matusop A., Radhakrishnan A., Shamsul S., Cox-Singh J., et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1017–1024.
20. Tjitra E., Anstey N.M., Sugiarto P., Wariker N., Kenangalem E., Karyana M., et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5. — P. e128.
21. Tan C.H., Vythilingam I., Matusop A., Chan S.T., Singh B. Bionomics of *Anopheles latens* in Kapit, Sarawak, Malaysian Borneo in relation to the transmission of zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* // *Malar. J.* — 2008. — Vol. 7. — P. 52. — 8 p.
22. Yeo T.W., Lampah D.A., Gitawati R., Tjitra E., Kenangalem E., McNeil Y.R., et al. Impaired nitric oxide bioavailability and L-arginine reversible endothelial dysfunction in adults with *falciparum* malaria // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204. — P. 2693–2704.
23. Vythilingam I., Noorazian Y.M., Huat T.C. et al. *Plasmodium knowlesi* in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia // *Parasit. Vectors.* — 2008. — Vol. 1. — P. 26.
24. William T., Menon J., Rajahram G., Chan L., Ma G. et al. Severe *Plasmodium knowlesi* Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah, Malaysia // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 17, N 7. — P. 1248–1255.
25. White N.J. Malaria. In: Cook CG, ed. *Manson's tropical diseases*, 20th ed. London: WB Saunders, 1996. — P. 1087–1164.
26. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2000. — Vol. 94 (Suppl 1). — S. 1–90.
27. World Health Organisation. Management of severe *falciparum* malaria: a practical handbook. [Accessed 13 July 2009]. Available at: <http://www.who.int/malaria/docs/hbsm.pdf>
28. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. Geneva: The Organization, 2010. — 210 p.
29. Davis T.M., Suputtamongkol Y., Spencer J.L. et al. Measures of capillary permeability in acute *falciparum* malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin. Infect. Dis.* — 1992. — Vol. 15. — P. 256–266.
30. Davis T.M. Antimalarial drugs and glucose metabolism // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 44. — P. 1–7.

С.В. Зайков, д.м.н., професор
кафедра фтизіатрії і пульмонології
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»



Д.м.н., професор
С.В. Зайков

Імунотропні властивості пробіотиків, вітамінів та мікроелементів

Імунна система (ІС) людини є складно організованою багаторівневою структурою, що постійно реагує на численні екзогенні й ендогенні агенти, подразники, сигнали. Мікрофлора кишечника, вітаміни та мікроелементи представляють собою унікальну групу корисних мікроорганізмів та біологічно активних речовин, які в значній мірі визначають збалансоване функціонування ІС і загальний стан макроорганізму. Швидкий темп сучасного життя, стреси, надмірне фізичне та психічне навантаження, різноманітні соматичні та інфекційні захворювання, порушення харчування, функції кишечника, дисбаланс складу нормальної мікрофлори, дефіцит вітамінів, макро- та мікронутрієнтів та інше часто призводять до порушення функції ІС, що потребує проведення відповідної корекції.

Разом організм і мікрофлора становлять єдину екологічну систему, яка перебуває в стані гомеостатичної рівноваги або еубіозу. Найбільш важливими з представників мікрофлори є лактобактерії (*Lactobacillus acidophilus*) і біфідумбактерії (*Bifidobacterium bifidum*), що складають основу облігатної (індигенної) флори. До цієї ж групи належать бактеріоїди, клостридії, ентерококи і кишкова паличка. Видовий склад цих мікроорганізмів у людини генетично детермінований, і вміст їх у кишечнику є відносно постійним.

При народженні у людини в кишечнику відсутні *L. acidophilus*, але надалі відбувається колонізація і швидке зростання цих мікроорганізмів. *B. bifidum* першими

виявляються у новонароджених, що знаходяться на природному вигодовуванні, потрапляючи в стерильний кишечник з грудним молоком. Пізніше інші бактерії (*L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivares*, *L. brevis*) починають заселяти кишечник новонародженого в результаті його контакту з навколишнім середовищем.

На відміну від облігатної, склад факультативної флори кишечника змінюється в залежності від дії тих чи інших факторів зовнішнього середовища. Така факультативна флора представлена умовно-патогенними мікроорганізмами: стафілококами, стрептококами, клостридіями, протеєм, дріжджоподібними грибами та ін. При цьому неонатальне і постнатальне заселення нашого організму, особливо травного тракту (ТТ), мікробами визначає характер онтогенетичного розвитку мукозального (асоційованого зі слизовими оболонками) і системного імунітету, а також ефективність та адекватність протиінфекційної відповіді.

Слід підкреслити, що склад мікрофлори може бути нормальним тільки при фізіологічному стані організму, проте її склад і функції можуть легко порушуватися, що призводить до розвитку кількісних та/або якісних змін кишкового мікробіоценозу, а також появи мікроорганізмів у місцях, не властивих для їх проживання. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, від порушень мікробіоценозу кишечника в тій чи іншій мірі страждає 90% населення нашої планети, що пов'язано з нераціональним харчуванням, стресами, зниженням імунологічної реактивності організму, екологічними та фізико-хімічними

факторами зовнішнього середовища, невиправданим і безконтрольним вживанням лікарських препаратів (зокрема, антибактеріальних), які негативно впливають на мікрофлору організму. Наприклад, встановлено, що після перенесеної гострої кишкової інфекції при відсутності адекватної терапії дисбіотичні зміни в кишечнику зберігаються не менше 2–3 років. Особливо часто порушення мікробіоценозу кишечника спостерігається у дітей першого року життя (70–80%) і новонароджених (80–100%). У віці старше 1 року вони виявляються у 60–70% дітей і навіть у здорових дітей старше 3 років — у 30–50% випадків.

У зв'язку з різноманітністю функцій інтестинального мікріома (мікробіоти) одним із важливих підходів у профілактиці та комплексному лікуванні при багатьох захворюваннях в даний час вважають застосування пробіотиків — препаратів (продуктів), що містять в адекватній кількості певні види живих мікроорганізмів, які викликають зміни мікрофлори (за допомогою імплантації або колонізації) організму і тим самим роблять благотворний вплив, включаючи скорочення тривалості інфекційних захворювань або зменшення чутливості до патогенів.

Механізм дії пробіотиків

Надзвичайно важливим механізмом дії пробіотиків (третій рівень: взаємодія «мікроб–ІС») є участь в активації захисних місцевих і загальних імунних реакцій, а також формування імунологічної толерантності макроорганізму.

Питання про можливість використання пробіотиків в якості імуотропних засобів можна вважати доведеним, оскільки отримані переконливі докази про еволюційно закріплену роль мікробіоти ТТ у регуляції імунного гомеостазу, а також можливість кількісно і якісно коригувати мікробіологічні та імунні показники при введенні симбіотичних бактерій *per os*. Дані щодо клінічно і експериментально доведених механізмів різної позитивної, в тому числі і на ІС, дії пробіотиків представлені в табл. 1.

Також в останній час в клінічних умовах чітко доведені:

- профілактика та/або зниження вираженості інфекцій респіраторного тракту та інших, у тому числі сезонних, інфекційних захворювань;
- профілактика та/або зниження вираженості проявів алергічних захворювань (АЗ) у дітей;
- зниження концентрації канцерогенних ензимів і/або гнильних (бактеріальних) метаболітів у кишечнику;
- профілактика та/або зниження вираженості та тривалості ротавірусної і антибіотикасоційованої діареї, а також зниження проявів непереносимості лактози;
- профілактика мікробних аберацій, запальних та інших проявів, пов'язаних із запальними шлунково-кишковими захворюваннями, надмірним зростанням бактерій, а також інфекцією, викликану *Helicobacter pylori*;
- профілактика післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих на колоректальний і біліарний рак;
- позитивні результати застосування пробіотиків при автоімунних захворюваннях (зокрема, при артритях).

Підсумовуючи вищезазначені дані, можна стверджувати, що все це призвело до того, що в останні роки у вітчизняні та закордонні класифікації імуотропних засобів були включені пробіотики. Розглядаючи сучасні пробіотики як імуотропні препарати, слід виділити ряд феноменів, які характеризують ці препарати і відрізняють їх від інших засобів даної групи.

Таблиця 1. Механізми впливу пробіотиків на здоров'я людини (Ghosh A.R., 2012; Morrow L.E. et al., 2012)

Позитивний ефект	Механізми реалізації
Стійкість до кишкових інфекцій	• Вплив на кишковий мікріобіом • Адгезія до клітин слизової оболонки кишечника за конкурентним механізмом, який перешкоджає адгезії патогенів • Конкуренція за харчові субстрати з патогенними мікроорганізмами • Регенеруючий вплив на слизову оболонку кишечника (епітеліальний фактор росту, масляна кислота та ін.) • Стимуляція виробки муцину в кишечнику • Імуномодуляція шляхом впливу на систему прозапальних (фактор некрозу пухлини-α; TNF-α, інтерферон-γ) і протизапальних (IL-10) цитокінів
Модулюючий вплив на місцевий (секреторний) імунітет	• Посилення неспецифічного захисту проти інфекцій і пухлин (підвищення продукції TNF-α, IL-12) • Посилення антиген-специфічної імунної відповіді (ад'ювантний ефект підвищення імуногенності антигенів) • Підвищення продукції секреторного IgA (sIgA) • Кон'югована лінолева кислота стимулює фактор транскрипції PPAR*–γ, який впливає на контроль канцерогенезу і запалення
Модулюючий вплив на загальний імунітет	• Посилення антиген-специфічної імунної відповіді (ад'ювантний ефект підвищення імуногенності антигенів) • Підвищення продукції секреторного IgA (sIgA) • Кон'югована лінолева кислота стимулює фактор транскрипції PPAR*–γ, який впливає на контроль канцерогенезу і запалення
Зменшення алергічних реакцій	• Модуляція імунної відповіді • Протидія потраплянню антигенів в системний кровообіг
Стійкість до уrogenітальних інфекцій	• Вплив на загальний та системний імунітет • Зниження адгезії патогенів в уrogenітальному тракті
Ефект при захворюваннях, що викликані <i>H. pylori</i>	• Продукція специфічних інгібіторів (молочна кислота, бактеріоцини, H₂O₂)
Покращення засвоєння лактози	• Виділення бактеріального ферменту лактази, який сприяє розщепленню лактози • Активація пристінкового травлення
Ефект при печінковій енцефалопатії	• Пригнічення активності уреазопродукуючих кишкових бактерій • Підвищення екскреції солей жовчних кислот (декон'югація їх гідролазами)
Антиканцерогенний вплив на товстий кишечник	• Антагонізм у відношенні кишкових мікроорганізмів, що виділяють канцерогенні аміни та ензими • Деактивація канцерогенів шляхом зв'язування мутагенів
Вплив на рівень ліпідів крові, серцево-судинні захворювання	• Антиоксидантний ефект • Асиміляція холестерину всередині бактеріальної клітини • Компоненти клітинної стінки пробіотиків діють як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

Примітка: *PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) — рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами. Група ядерних рецепторів, що контролюють процес синтезу матричної РНК (фактор транскрипції).

По-перше, це стійкість імуотропної дії, що обумовлена власне пробіотичним ефектом. По-друге, симбіотичні бактерії, що входять до складу пробіотиків, передають не тільки сигнали, що активують протиінфекційний імунітет, але і сигнали толерантності до власних і чужорідних антигенів, за рахунок чого пробіотичні препарати знижують вірогідність розвитку алергічних і автоімунних захворювань.

Отже, взаємодія фізіологічної мікрофлори та ІС відбувається в основному в наступних напрямках:

- формування та подальше підтримання імунної системи слизових (MALT і GALT, зокрема шляхом

відновлення тісних межклітинних контактів, посилення експресії TLR на мембранах ентероцитів, активації синтезу sIgA);

- індукція процесу проліферації Т-регулюючих клітин (могутній природний механізм імуносупресивної дії, який сприяє профілактиці алергічних та аутоімунних захворювань);
- участь у перемиканні імунної системи з Th2 на Th1 (зниження потенції Th2-відповіді, що сприяє профілактиці АЗ);
- створення та підтримка толерантності до харчових і інфекційних антигенів (продукція sIgA та sIgG на території слизових оболонок для нейтралізації антигенів, пригнічення гіперчутливих реакцій проти нешкідливих субстанцій — оральна толерантність проти харчових алергенів та антигенів нормофлори, постнатальний розвиток мукозального імунного гомеостазу);
- управління прозапальними механізмами (інгібіція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що приймають участь в процесі запалення);
- становлення ІС в онтогенетичному розвитку тощо.

Застосування пробіотиків в профілактиці і лікуванні АЗ

В останні роки публікується все більше досліджень, присвячених ролі мікрофлори в розвитку АЗ, проте ефективність застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування алергопатології все ще залишається дискусійною внаслідок суперечливих даних різних досліджень. Можливо, це пов'язано з відмінностями у складі мікрофлори пацієнтів різних вікових груп та особливостями впливу різних пробіотичних препаратів на ІС пацієнтів. Наприклад, у дітей перших 3–6 міс життя в кишковій мікрофлорі домінують біфідобактерії, а у дорослих домінуючою флорою в кишечнику є лакто- і біфідобактерії, непатогенні штами кишкової палички. При цьому також встановлено, що види біфідо- і лактофлори у дітей перших місяців життя відрізняються від біфідо- і лактобактерій дітей старшого віку, підлітків і дорослих.

Вряді робіт з вивчення кишкової мікрофлори дітей з АЗ і без них продемонстровано суттєві відмінності в її видовому складі. Особливо показові відмінності у складі мікрофлори у дітей з atopічним дерматитом (АД) і без нього. Так, у дітей з АД має місце переважання в мікрофлорі ешерихій, лактобацил, бактероїдів, зниження рівня біфідобактерій і їх адгезивних властивостей, а в структурі біфідобактерій у дітей раннього віку з АД переважали види, характерні для дітей старших вікових груп.

Однак, слід констатувати, що концепція, згідно з якою рання профілактика АД, що є першим етапом формування atopічного маршу, за допомогою пробіотиків може запобігти розвитку інших АЗ (бронхіальна астма, алергічний риніт), досі потребує серйозної доказової бази. На жаль, практично в жодному дослідженні не показано сприятливого впливу пробіотиків на рівень чутливості до причинно-значущих алергенів при проведенні шкірного тестування ними. В узагальненому вигляді доступні результати РКД ефективності застосування пробіотиків для профілактики розвитку АД, а також їх терапевтичної ефективності при АЗ наведені в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Результати РКД* профілактичної ефективності пробіотиків при АД

Автори дослідження	Число пацієнтів	Вид пробіотика	Результати
Kalliomaki M. et al. [22]	159	<i>L. rhamnosus</i> GG	↓ захворюваності на АД
Kukonen K. et al. [29]	1 223	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bd99, <i>P. freudenreichii</i>	↓ захворюваності на АД
Abrahamsson T.R. et al. [5]	232	<i>L. reuteri</i>	↓ захворюваності на ІgE-асоційований АД
Taylor A.L. et al. [46]	226	<i>L. achidophilus</i>	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Kopp M.V. et al. [27]	105	<i>L. rhamnosus</i> GG	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Wickens K. et al. [51]	474	<i>L. rhamnosus</i> HN, <i>B. animalis</i> lactis HN	↓ захворюваності на АД
Niers L. et al. [33]	156	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W52, <i>Lc. lactis</i> W58	↓ захворюваності на АД
Soh S.E. et al. [43]	253	<i>B. longum</i> BL999, <i>L. rhamnosus</i> LPR	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Kim J.Y. et al. [25]	112	<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. achidophilus</i> AD031	↓ захворюваності на АД

Примітка: *РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Таблиця 3. Результати РКД терапевтичної ефективності пробіотиків при АЗ

Автори дослідження	Число пацієнтів	Вид пробіотика	Результати
Rosenfeldt V. et al. [40]	41	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i>	Позитивний вплив на перебіг АД у дітей 1–13 років
Passeron T. et al. [37]	48	<i>L. rhamnosus</i>	Позитивний вплив на перебіг АД у дітей старше 2 років
Giovannini M. et al. [14]	187	<i>L. casei</i>	Позитивний вплив на перебіг алергічного риніту у дітей 2–5 років
Gromert N., Axelsson I. [15]	50	<i>L. reuteri</i>	Зменшення площини ураження шкіри при АД, вираженості свербіж, порушення сну, зниження шкірної чутливості до алергену арахісу, рівня загального ІgE крові
Abrahamsson T.R. et al. [5]	188	<i>L. reuteri</i>	Зниження шкірної чутливості до харчових алергенів
Miniello V.L. et al. [32]	51	<i>L. reuteri</i>	Збільшення продукції інтерферону-γ, зниження рівня ІL-4, позитивні зміни співвідношення Th2/Th1
Weston S. et al. [50]	56	<i>L. fermentum</i> VRI-033	Значне зниження індексу тяжкості АД (SCORAD)

Як уже зазначалося вище, факторами, що пояснюють такі неоднорідні результати застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування АЗ, є видові і штамові відмінності між пробіотичними бактеріями. До сприятливих штам-специфічних факторів пробіотичних штамів, що впливають на попередження розвитку АЗ, відносяться: модуляція мікробіоценозу, зміцнення епітеліального бар'єру, збільшення Т-супресорів і пригнічення активації Th2. Ймовірно, найбільш ефективними як для профілактики, так і для лікування АЗ можуть стати ті пробіотики, які в меншій мірі здатні стимулювати продукцію прозапальних цитокінів. До таких пробіотичних культур відносяться *L. reuteri*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*. Можливо також, що біфідобактерії, характерні для раннього дитячого віку, здатні пригнічувати продукцію гістаміну та експресію H1 рецепторів до гістаміну. Іншими факторами, що сприяють успішності клінічних результатів застосування пробіотиків з профілактичною та терапевтичною метою, є високі рівні колонізації пробіотичних бактерій і початок призначення пробіотичних препаратів на останньому етапі вагітності.

Крім того, слід відмітити, що завдяки толерогенним властивостям пробіотиків при їх застосуванні мінімізований ризик гіперстимуляції ІС, що може призводити до розвитку алергічних і аутоімунних захворювань. Також слід зазначити еволюційно закріплений механізм передачі сигналів стимуляції протиінфекційного захисту і толерантності до власних і чужорідних антигенів з ТТ в інші біотопи організму, зокрема в слизові респіраторного тракту і сечостатевої системи, що отримало назву «імунна солідарність слизових». При цьому пробіотичні препарати повторюють природний шлях регуляції системних імунних реакцій, обумовлений циркуляцією бактеріальних компонентів і продуктів, а також імунних медіаторів і клітин з ТТ в інші органи і тканини організму, що найбільш фізіологічно і безпечно.

Застосування пробіотиків в профілактиці і лікуванні гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)

В останні роки отримані цікаві дані про ефективність використання пробіотиків у профілактиці та лікуванні ГРЗ. Так, у дослідженні M. de Vrese при використанні комплексу пробіотичних бактерій (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) відзначено істотне зниження вираженості основних симптомів ГРЗ, зокрема лихоманки, і середньої тривалості захворювання. При цьому провідним механізмом отриманих позитивних ефектів стала біоценоз-опосередкована активація клітинного імунітету, яка пов'язана з підвищенням рівня цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) і Т-хелперів (CD4+).

В ході іншого дослідження (De Vrese M. et al., 2005) прийом мультипробіотичного комплексу (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*) супроводжувався зниженням числа потенційно патогенних бактерій на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів. Дані досліджень С.А. Шишловой (2006) також свідчать про те, що нормалізація складу облігатної мікрофлори запускає комплекс імунітопосередкованих реакцій, спрямованих на забезпечення повноцінного функціонування ІС і формування адекватної імунологічної відповіді проти бактеріальних і вірусних патогенів. Крім того, позитивний вплив

лакто-і біфідофлори на проліферацію Т-регулюючих клітин сприяє відновленню балансу Th1-/Th2-хелперів, обумовлюючи становлення адекватної імунної відповіді і попереджаючи розвиток хронічних запальних, аутоімунних і алергічних захворювань.

Рецензенти Кокрановської співпраці (Hattori M., Taylor T.D., 2009) проаналізували результати 10 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю 3 451 людини, у тому числі дітей різного віку та дорослих у віці близько 40 років. При цьому було встановлено, що пробіотики мають перевагу перед плацебо за наступними критеріями: число учасників, які перенесли хоча б один епізод гострої респіраторної інфекції (ГРІ), в групі осіб, що отримували пробіотики, було менше на 42%; перенесли >3 епізодів — менше на 47% порівняно з контрольною групою. Також особам, які приймали пробіотики, істотно рідше (на 33%) доводилося вдаватися до антибіотикотерапії при лікуванні ГРІ, і у них в цілому на 12% рідше спостерігалися ГРІ. Автори дійшли висновку, що застосування пробіотиків приносить істотну користь у плані профілактики ГРІ.

Питання про застосування пробіотичних культур у дітей, які відвідують дитячі дошкільні установи, на думку Е.Н. Охотникової (2012), заслуговує окремої уваги, оскільки останнім часом отримано докази того, що пробіотики надають у них позитивний профілактичний ефект. Так, в 2010 р. були опубліковані результати пацієнт-орієнтованого подвійного сліпого кластер-рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження DRINK (Decrease the Rate of Illness in Kids), згідно з даними якого тривале (протягом 90 днів) вживання пробіотиків дітьми у віці 3–6 років, які відвідували школу або дитячий садок (n=638), призвело до зниження захворюваності їх на інфекційну патологію на 19% порівняно з плацебо (Merenstein D. et al., 2010).

В табл. 4 наведені результати досліджень з достатньою доказовою базою, переважна більшість з яких продемонстрували ефективність і безпечність використання пробіотиків при респіраторних інфекціях та інфекціях ЛОР-органів у пацієнтів дорослого та дитячого віку. Хоча слід відмітити, що дослідження в цьому напрямку необхідно продовжувати.

Застосування пробіотично-вітамінно-мінеральних комплексів в клінічній практиці

Оскільки в останні роки було доведено, що біологічні властивості і функції пробіотичних бактерій істотно різняться, то з їх загальної маси були виділені штами, які мають досить суттєві відмінності у механізмах дії і низку спрямованих функцій. Все це дозволило підійти до розробки, створення і впровадження в практику нових пробіотичних препаратів для диференційованої терапії різних захворювань. В даний час для лікування захворювань, у патогенезі яких провідна роль відводиться порушенням функції ІС, використовуються пробіотичні штами, що діють на третьому рівні, здатні модулювати як локальні, так і системні імунні реакції, до яких відносяться, перш за все, певні штами лакто- і біфідобактерій.

На сьогодні експертами FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) і WHO (Всесвітня організація охорони здоров'я) чітко сформульовані сучасні вимоги до пробіотиків, що дозволяють достовірно визначати їх ефективність та безпечність:

- відсутність патогенності та токсичності;

Таблиця 4. Результати застосування пробіотиків для профілактики та лікування інфекційних хвороб

Автори дослідження	Учасники	Тип(и) пробіотиків	Тривалість (тип дослідження)	Результати дослідження
Захворювання респіраторного тракту				
De Vrese et al., 2005	479 дорослих	Суміш <i>L. gasseri</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	3–5,5 міс (Р, ПС, ПК)	Зменшення тривалості (на 1,9 дня). Частота захворювань без змін. Менше днів з лихоманкою (54%). Зменшення симптомів
Winkler et al., 2005	477 дорослих	Суміш <i>L. gasseri</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	3–5,5 міс (Р, ПС, ПК)	Зменшення симптомів. Менше днів з лихоманкою (54%). Тривалість без змін. Майже вірогідне зменшення частоти захворювань (14%)
Cox et al., 2008	20 дорослих спортсменів	<i>L. fermentum</i>	30 днів (ПС, ПК, перехресне)	Зниження кількості днів (>50%). Майже вірогідне зменшення симптомів
Weizman et al., 2005	201 дорослий	<i>B. animalis</i> або <i>L. reuteri</i>	12 тиж (Р, ПС, ПК)	Зменшення частоти лихоманки. Зменшення частоти й тривалості діареї. Симптоми з боку респіраторного тракту без змін
Marseglia et al., 2007	80 дітей	<i>B. clausii</i>	90 днів (Р, НС, К)	Зменшення тривалості під час лікування (на 2,7 дня) та періоду спостереження (на 4,3 дня)
ЛОР-інфекції				
Hatakka et al., 2007	309 дітей, схильних до отиту	Суміш <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> 99, <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS	6 міс (Р, ПС, ПК)	Частота захворювань і тривалість без змін. Збільшення присутності <i>M. catarrhalis</i>
Roos et al., 2001	108 дітей, схильних до отиту	Суміш <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> (назальний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (22 vs 42%)
Roos et al., 1993	36 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (0 vs 7%)
Roos et al., 1996	112 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (2 vs 23%)
Falck et al., 1999	342 дорослих і дітей із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Частота ранніх рецидивів без змін, пізніх – зменшилася

Примітка: НС – напівсліпе дослідження; ПК – плацебо-контрольоване дослідження; ПС – подвійне сліпе дослідження; Р – рандомізоване дослідження.

- здатність виживати в кишечнику;
- здатність зберігати стабільність складу і життєздатність протягом усього терміну зберігання;
- пробіотики повинні складатися з живих клітин, які володіють високою адгезивною та антагоністичною здатністю до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;
- вони повинні мати генетичний паспорт (повну розшифровку генома мікроорганізму) і докази генетичної стабільності.

Однією з умов реалізації ефективної імунної відповіді стосовно різних патогенів є надходження в організм достатньої кількості життєво важливих вітамінів і мінералів. Тому включення до складу пробіотичних препаратів вітамінів (А, С, Е та ін.) і мінералів (цинк, селен, залізо та ін.) забезпечує необхідний фундамент для адекватного протиінфекційного захисту, у тому числі для реалізації імунотропних ефектів симбіотичних бактерій. З іншого боку, нормалізація кількісних і якісних показників мікробіоти збільшує біодоступність мінералів і вітамінів. Отже, у функціонуванні та підтримці нормального стану ІС важливу роль відіграють певні вітаміни, макро- та мікроелементи. Так, виділяють декілька основних механізмів дії вітамінів, зокрема:

- **імунотропну дію** (безпосередній вплив на перебіг імунологічних процесів):
 - **вітамін А** стимулює клітинний цикл і проліферацію Т-клітин шляхом збільшення секреції ІЛ-2; він, як і вітамін Е, приймає участь в утворенні антитіл проти інфекційних патогенів, регулює рост та диференціювання клітин ІС;
 - **вітамін D** стимулює проліферацію циркулюючих моноцитів;
 - **вітамін С** призводить до підвищення вмісту в плазмі крові ІgА, ІgМ і компонентів системи комплементу, посилює фагоцитарну активність макрофагів проти інфекційних агентів;
 - **вітамін Е** бере участь в утворенні CD4, ІЛ-2, протівірусних антитіл, сприяє проліферації Т-клітин;
 - переважна більшість **вітамінів групи В** підвищують здатність організму до антитілоутворення проти інфекційних патогенів, стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів та ін.;
- **антиоксидантну дію**:
 - збереження клітинних структур і підтримання їх біологічної активності;
 - попередження перекисного окислення ліпідів (окислювальна деградація) і структур сполучної тканини;

- попередження розвитку утворення каскаду вільних радикалів та ін.

Не менш важливою є й роль мінералів у підтримці нормальної функції ІС, оскільки вони також володіють як імунотропною, так і антиоксидантною активністю. Так, для забезпечення імуномодуючого ефекту організму життєво необхідні такі основні з них, як залізо, йод, мідь, цинк, кобальт, хром, молібден, селен, марганець, оскільки їх імунотропна дія пов'язана з наступними властивостями мікроелементів:

- **залізо** — необхідний учасник окислювально-відновлювальних процесів в організмі, важливий мікроелемент для стимуляції процесів кровотворення, є есенціальним фактором клітинної диференціації і кофактором ферментів, необхідних для нормального функціонування імунокомпетентних клітин, недостатність якого призводить до зниження бактерицидної активності макрофагів і активності мієлопероксидази нейтрофілів, а також кількості Т-лімфоцитів та їх функціональної активності;
- **йод** володіє бактерицидною активністю проти мікробних, грибкових та вірусних клітин, регулює роботу імунної системи;
- **мідь** — один з найважливіших незамінних мікроелементів для імунної системи, приймає участь у кровотворенні, активує синтез гемоглобіну та дозрівання еритроцитів, антиоксидантний захист, разом з вітаміном С підвищує антиінфекційний захист організму;
- **цинк** необхідний для утворення і реалізації функції В- і Т-клітин, зокрема Т-супресорів, антитілоутворення, синтезу інтерферону- γ , підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів;
- **кобальт** приймає участь у процесах кровотворення, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів;
- **хром** позитивно впливає на фактори природної резистентності, особливо в умовах підвищеного фізичного та психічного навантаження, інфекцій або травм, при хронічній втомлюваності, ожирінні, цукровому діабеті та підвищеному вмісті холестерину;
- **молібден** приймає участь в тканинному диханні, нормалізує кількісний та якісний склад мікрофлори кишечника, поліпшує засвоєння та утилізацію заліза;
- **селен** бере участь у функціонуванні факторів неспецифічного захисту, реакціях клітинного та гуморального імунітету, регулює стабільність клітинних мембран, разом з вітаміном Е стимулює утворення антитіл, підсилюючи імунний захист організму;
- **марганець** відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи, приймає участь у кровотворенні та майже всіх обмінних процесах в організмі, є синергістом міді та кальцію, задіяний в обміні інших вітамінів (С, Е, В) та мікроелементів, стимулює процеси кровотворення;
- **кальцій** захищає клітини від проникнення в них різноманітних патогенів, приймає активну участь у формуванні нормальної імунної відповіді;
- **калій** приймає участь у роботі майже всіх ферментів, а також у функціонуванні імунної системи;
- **магній** має кардіопротекторний та антистресорний ефекти, позитивно впливає на функціонування імунної системи.

При цьому слід відмітити, що задовольнити добову потребу організму в мінералах за допомогою харчового раціону та фармацевтичних засобів значно важче, ніж потребу у вітамінах. Це пов'язано, перш за все, з тим, що слід розраховувати не лише кількість відповідних компонентів, але й характер їх взаємодії у організмі. Так, встановлено, що:

- для засвоєння селену необхідні вітаміни С і А;
- для засвоєння цинку необхідний вітамін А;
- вітамін Е «охороняє» селен від руйнування;
- вітамін С відновлює радикальні форми вітамінів А і Е;
- вітамін Е відновлює радикальну форму вітаміну А;
- існує синергізм дії при вживанні комплексу вітамінів (С, А, Е) і мінералів (цинк, мідь, селен).

Необхідно підкреслити, що крім раціонального підбору складових для комплексного препарату, який би складався з пробіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів та мікроелементів, слід забезпечити максимальну біодоступність його компонентів і захист симбіотичних бактерій для їх доставки живими в необхідні відділи ТТ. Питання життєздатності пробіотичних штамів зачіпає не тільки аспекти їх захисту при проходженні шлунка і верхніх відділів тонкої кишки, а й аспекти, пов'язані з особливостями виробництва і зберігання готових лікарських форм препарату.

Прикладом успішної роботи зі створення комплексного засобу, що складається з пробіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів та мікроелементів, в якому враховані всі вищеперелічені аспекти, може служити розробка компанією Merck KGaA (Німеччина) комплексу Біон® 3, який на фармацевтичному ринку України представляє відома компанія Dr. Reddy's Laboratories. Біон® 3 включає в себе ексклюзивну комбінацію (Tribion Harmonis™) трьох ретельно підібраних штамів симбіотичних бактерій людського походження: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 та *Bifidobacterium longum* SP 07/3.

Важливо, що всі ці пробіотичні штами включені в міжнародний класифікатор мікробіологічних культур, визнані безпечними FS FDA та мають статус GRAS (Generally recognized as safe), а характеристики штамів описані в керівництві Європейської організації по контролю за харчовими продуктами. До складу Біон® 3 також входять пребіотик інулін, 12 вітамінів і 12 мікроелементів, необхідних для повноцінного функціонування імунної системи, що вказувалося вище. При цьому дозування кожного з компонентів наближено до європейських рекомендацій і становить близько 50–80% добової норми, що виключає передозування активних речовин даного засобу.

Таким чином, крім комбінації трьох скрупульозно селекційонованих симбіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів і мікроелементів, важливою перевагою ефективності Біон® 3 є запатентована технологія таблетування: оригінальна тришарова таблетка, в якій всі активні компоненти містяться в різних шарах, що вкрита захисною оболонкою, яка гарантує доставку пробіотичних культур в нижні відділи ТТ живими і високу біодоступність інших компонентів, що входять до його складу. Завдяки зазначеним властивостям Біон® 3 добре зарекомендував себе не тільки як засіб для підтримки здорового балансу мікробіоти ТТ, але і як імуномодулятор з клінічно і лабораторно доведеною ефективністю.

Вплив Біон® 3 на імунологічні показники крові, мікробіocenоз кишечника, частоту і вираженість ГРІ був доведений в декількох клінічних дослідженнях із сучасною доказовою базою. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Німеччині за участі 477 здорових добровольців (De Vrese M., 2005), було показано, що у пацієнтів, які приймали щодня по 1 таблетці Біон® 3 в зимовий або зимово-весняний період, в порівнянні з особами, які отримували плацебо, істотно знижувалися число випадків простудних захворювань, загальна кількість днів з лихоманкою, тяжкість простудних захворювань, в тому числі зменшувалося число проявів міалгії, головного болю, проявів кон'юнктивіту і випадків втрати апетиту. Крім того, дослідниками була виявлена виражена тенденція до скорочення тривалості епізодів простудних захворювань, зменшення кількості випадків грипу та числа назальних, фарингеальних і бронхопульмональних симптомів.

Не менш важливими для підтвердження імуноотропної активності комплексу були продемонстровані в цьому дослідженні позитивні зміни лабораторних імунологічних показників крові, викликані прийомом Біону® 3. Так, у крові добровольців, які отримували Біон® 3, на відміну від осіб, які приймали плацебо, через 2 тиж збільшувалося число всіх лейкоцитів, гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів, в основному за рахунок Т-клітин (CD3+), у тому числі цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) і Т-хелперів/регуляторів (CD4+), що можна було трактувати як одночасну системну активацію вродженого і адаптивного, в першу чергу клітинного, імунітету.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні, виконаному в Німеччині за участі 479 здорових добровольців (Gruenwald J. et al., 2002), підтверджена здатність Біон® 3 при використанні в зимово-весняний період більш ефективно коригувати імунологічні показники, вкорочувати тривалість епізодів простудних захворювань і знижувати тяжкість їх симптомів у порівнянні з контрольною групою, в якій пацієнти приймали аналогічний мультивітамін-мультімінеральний комплекс, але без пробіотичних бактерій. Дане дослідження доводить, що провідну роль в досягненні позитивної дії на імунітет при прийомі Біон® 3 відіграють пробіотичні штами, що входять до його складу, а значення мікронутрієнтів в цьому відношенні полягає, головним чином, у створенні сприятливих умов для реалізації імуноотропних ефектів симбіотичних бактерій. Таким чином, у двох великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях переконливо доведено ефективність Біону® 3 як надійного засобу для профілактики респіраторних інфекцій у здорових осіб.

Дослідження ефективності та безпечності Біон® 3 у пацієнтів з ГРІ проводилися і в Україні. Так, на кафедрі клінічної імунології та алергології НМАПО ім. П. Л. Шупика (Кузнецова Л.В. та співавт., 2014) визначали вплив додавання до стандартної терапії ГРІ комплексу Біон® 3. В якості критеріїв дослідження авторами були обрані оцінка клінічної динаміки ГРІ, вплив лікування на показники еозинофільного катіонного білку (ЕКБ) в плазмі крові, а також на рівні цитокінів (IL-1 β , -4, TNF- α), концентрацію циркулюючих імунних комплексів і функціональну активність моноцитів.

В результаті проведеної терапії автори спостерігали позитивну динаміку ряду симптомів, асоційованих

з наявністю основної патології (порушення носового дихання, гіперемія і розрихленість зіва, кашель). Клінічне поліпшення стану пацієнтів при застосуванні комплексу Біон® 3 супроводжувалося і поліпшенням лабораторних показників крові. Так, позитивна динаміка спостерігалася у всіх вказаних ланках імунного захисту: з боку фагоцитарної активності, Т-клітинної ланки імунітету, що свідчило про тенденцію до нормалізації функції ІС. Також звертає на себе увагу той факт, що на тлі застосування даного комплексу відзначалося зниження рівня ЕКБ до норми, що свідчило про протизапальний ефект комплексу Біон® 3.

Після закінчення курсу лікування у пацієнтів, які отримували комплекс Біон® 3, в подальшому була достовірно зниженою частота ГРІ, кратність і тяжкість перебігу епізодів захворювання, частота ускладнень і потреба в застосуванні антибактеріальних препаратів. Це свідчило про високу ефективність комплексу Біон® 3 у профілактиці і лікуванні ГРІ, що було зумовлено його імуномодуючими і протизапальними властивостями.

В іншому дослідженні (Феклісова Л.В., 2013) вивчалася ефективність та безпека дитячої форми вказаного препарату — Біон® 3 Кід. У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні ефективності та безпеки комплексу Біон® 3 Кід в якості імунокоригуючого засобу для профілактики респіраторних інфекцій взяли участь 70 часто хворюючих дітей у віці 7–8 років, у яких на момент включення в дослідження були відсутні ознаки ГРІ.

У всіх дітей, які брали участь у даному дослідженні, при імунологічному лабораторному дослідженні крові реєстрували значні порушення на всіх етапах фагоцитарного процесу — важливої ланки природженого імунітету — і низькі резервні можливості фагоцитів поглинати і перетравлювати чужорідні агенти (зниження фагоцитарної активності (фагоцитарний індекс) і абсолютного числа фагоцитуючих нейтрофілів, що супроводжувалося істотним дефіцитом їх поглинальної і перетравлюючої здібності). Крім того, за даними імунограми крові спостерігалася зниження вмісту Т-хелперів (CD4+) і підвищення — Т-цитотоксичних клітин (CD8+) щодо референсних значень, що свідчило про функціональний дисбаланс імунного реагування. ІРІ (співвідношення CD4+-Т-хелперів і CD8+-Т-цитотоксичних лімфоцитів) перебував на нижній межі референсного інтервалу. Таким чином, порушення імунітету у обстежених підтверджували наявність дисбалансу імунних реакцій, їх напруженість з активацією В-клітинної ланки і природних кілерів у відповідь на часті вірусні інфекції. При цьому суттєві порушення імунітету у даної категорії дітей зберігалися навіть у міжморбідний період.

Важливим моментом було також виявлення автором дослідження у обстежених дітей суттєвих порушень мукозального імунітету слизової оболонки ротоглотки. Так, підвищений вміст IgG виявлено у 98%, дефіцит sIgA — у більше ніж половини дітей. Синтез секреторного компонента в середньому був підвищений, проте у 13,1% учасників виявлено повну його відсутність. Виявлені порушення вказували на те, що у даної категорії пацієнтів в умовах дефіциту місцевого секреторного імунітету наявні персистенція вірусних та/або бактеріальних патогенів на слизовій оболонці ротоглотки.

Слід відмітити, що на тлі застосування вітамінно-мінерального комплексу з пробіотиками для дітей Біон® 3 Кід автор дослідження спостерігала позитивну динаміку ряду симптомів, асоційованих з наявністю супутньої патології, які були діагностовані при включенні дітей в дослідження. При цьому клінічне поліпшення при застосуванні комплексу Біон® 3 Кід супроводжувалося поліпшенням лабораторних показників. Так, їх позитивна динаміка була виявлена у всіх обстежених і у всіх ланках імунного захисту: фагоцитарної активності нейтрофілів, Т-клітинної ланки і мукозального захисту.

У динаміці спостерігалось збільшення числа нейтрофілів, що вступили в фагоцитоз, хоча абсолютна їх кількість суттєво не змінилася. Достовірне підвищення здатності фагоцитів поглинати і перетравлювати бактерії, яке було виявлено в основній групі, свідчило про більш високу їх функціональну активність. На момент закінчення дослідження в групі дітей, які отримували даний препарат, вдалося досягти стійкого поліпшення показників фагоцитозу, хоча повного відновлення функцій фагоцитозу не відбулося, оскільки референсні значення показників не були досягнуті.

При аналізі показників клітинного імунітету було виявлено наростання відносного і абсолютного вмісту Т-хелперів, NK-клітин і NK-Т-лімфоцитів, а також відбулася нормалізація числа цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD3+, CD8+), проте їх зміст все одно перевищував референсні значення. При цьому в групі дітей, які приймали Біон® 3 Кід, відбувалося зменшення підвищеного числа В-клітин, тоді як в контрольній групі воно зросло. Це могло свідчити про те, що при вживанні комплексу Біон® 3 Кід не відбувалося подальшої стимуляції утворення В-лімфоцитів у відповідь на вірусну інфекцію, що співпадало з менш частою реєстрацією у них випадків ГРІ. Імуно-регуляторний індекс залишався в межах референсних значень, але тим не менш зростав, що також свідчило про тенденцію до нормалізації функцій ІС. Спостерігалось достовірне збільшення концентрації IgA на слизовій оболонці ротоглотки у дітей, які отримували вітамінно-мінеральний комплекс з пробіотиками.

При катamnестичному спостереженні за дітьми, які отримували комплекс Біон® 3 Кід в рамках даного дослідження, протягом 3 міс після його закінчення була достовірно зниженою частота ГРЗ, кратність і тяжкість перебігу захворювання, частота ускладнень і потреба в застосуванні антибактеріальних препаратів. Це свідчило про ефективність Біону® 3 Кід щодо профілактики ГРЗ завдяки значному поліпшенню стану системного та місцевого імунітету.

Отже, можна стверджувати, що вітамінно-мінеральні комплекси з пробіотиками Біон® 3 та Біон® 3 Кід володіють подвійним (імуномодуючим і протизапальним) механізмом дії, що дозволяє рекомендувати їх для лікування і профілактики ГРІ та нормалізації імунологічної реактивності організму. При цьому унікальна технологія виробництва забезпечує бездоганну якість і доставку компонентів препарату в таргетні місця призначення організму та їх оптимальну взаємодію між собою. Також наявність двох форм випуску препарату (жувальні таблетки Біон® 3 Кід для дітей і унікальна тришарова таблетка Біон® 3) дозволяє застосовувати його у пацієнтів різного (від 4 років до дорослого віку) віку, забезпечуючи таким чином обширне охоплення різних категорій пацієнтів, які потребують подібної імунореабілітації.

Таблиця 5. Показання для застосування пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу та очікуванні при цьому результати

Нозологія/стан	Механізм дії/тривалість терапії	Очікувані результати
Грип та інші ГРІ	Імуномодуючий (біоценоз-опосередкована активація імунітету) Протизапальний 30 днів, починаючи з 1-го дня захворювання	↓ тривалості лихоманки ↓ тривалості катаральних симптомів ↓ потреби у антибіотиках Нормалізація показників імунітету
Часті рецидивуючі ГРІ	Імуномодуючий Протизапальний 30 днів двічі на рік	↓ частоти рецидивів ГРІ Відсутність порушень показників імунітету
Інфекції ТТ, діарея	Антимікробний (колонізаційна резистентність) Імуномодуючий Ферментативний Травний З 1-го дня діареї і до 4-6 тиж після її припинення	↓ частоти і тривалості інфекційної діареї ↓ частоти і тривалості антибіотикасоційованої діареї
Прийом антибіотиків	Антимікробний (колонізаційна резистентність) З 1-го дня діареї і до 4-6 тиж після закінчення прийому антибіотика	Профілактика антибіотикасоційованої діареї ↓ частоти і тривалості антибіотикасоційованої діареї
Контакт з хворим на ГРІ	Імуномодуючий 30 днів, починаючи з 1-го дня контакту	Відсутність розвитку захворювання
Наявність ознак вторинної імунної недостатності	Імуномодуючий 30 днів двічі на рік	Відсутність розвитку рецидивів захворювань Нормалізація показників імунітету

Для зручності в табл. 5 було зведено найбільш часті показання та режими використання у клініці комплексів Біон® 3 та Біон® 3 Кід.

Пробіотичні препарати на основі лакто- та біфідобактерій, особливо у комплексі з життєво необхідними вітамінами, макро- і мікроелементами, доведеними імунотропною активністю, клінічною ефективністю і безпекою, а також вивченими механізмами дії є засобом вибору для профілактики і корекції мікробіоценозу та вторинної імунної недостатності, зокрема для запобігання інфекцій органів дихання і ТТ, алергічних та автоімунних захворювань, а також пов'язаних з ними ускладнень.

Отже, мікробна флора та ІС знаходяться в дуже тісному взаємозв'язку і «ведуть постійну розмову» між собою, в процесі якої формуються індивідуальна мікроекологія організму і адекватна імунна відповідь. Приймати рішення про втручання в ці «інтимні» процеси слід обдуманно і обережно. Комбінація пробіотиків, вітамінів і мікроелементів забезпечує їх природню взаємодію (синергізм) в організмі для підтримки функції ІС. І хоча рівень наших знань про взаємодію вітамінів, мінералів, пробіотиків поки що подібний видимій частині айсберга, перспективи їх застосування в сучасній медицині безсумнівні.

Список літератури – у редакції

Р



Сприяє зміцненню імунітету природнім шляхом

Для дітей з 4 років

Для дорослих
та дітей старше 14 років



ТАБЛЕТКИ БІОН® 3 КІД МІСТЯТЬ:

12 вітамінів: А, Е, D₃, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолієва кислота, біотин, пантотенова кислота.

3 мінерали: кальцій, залізо, цинк.

3 пробіотичні культури: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3.

Біон® 3 Кід. Дітям віком 4-12 років: по 1 жувальній таблетці на добу, після вживання їжі. Дітям віком від 12 років і старше, дорослим: по 2 жувальні таблетки на добу після вживання їжі.

ТАБЛЕТКИ БІОН® 3 МІСТЯТЬ:

12 вітамінів: А, Е, D₃, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолієва кислота, біотин, пантотенова кислота.

10 мінералів: кальцій, калій (хлорид), магній, залізо, цинк, марганець, селен, хром, молібден, йод.

3 пробіотичні культури: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3.

Біон® 3. Дорослим і дітям віком старше 14 років: по 1 таблетці на добу під час вживання їжі, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини (1 склянка).



А.З. Бандрівська

А.З. Бандрівська,
головний позаштатний алерголог
Департамент охорони здоров'я
Львівської обласної державної адміністрації,
Львівська обласна клінічна лікарня

Профілактика і лікування алергічних ринітів: нові перспективи якості життя

Алергічний риніт (АР) — це захворювання, в основі якого лежить алергічне запалення слизової оболонки носа, що спричинюється причинно-значущими алергенами. Клінічно АР проявляється масивною ринореєю, назальною блокадою, свербінням у порожнині носа, частим чиханням (часто з супутньою слюзотечею), нерідко — аносмією. Поширеність АР в різних країнах світу коливається від 4 до 32%.

У практичній роботі ми розрізняємо *цілорічний* і *сезонний (поліноз) АР*. У Львівській області, як і в усьому світі, з року в рік спостерігається зростання поширеності даної патології (табл. 1). Високий відсоток пацієнтів не обліковується через непрофільне лікування, часто — неправильне.

Клінічні прояви АР обумовлені функціональними порушеннями внаслідок впливу низки біохімічних медіаторів (Р.М. Хаїтов; табл. 2).

Таблиця 1. Рівень поширеності АР у Львівській області (2012–2014)

Нозологія	2012			2013			2014		
	Загальна кількість	Поширеність на 100 тис.	Захворюваність на 100 тис.	Загальна кількість	Поширеність на 100 тис.	Захворюваність на 100 тис.	Загальна кількість	Поширеність на 100 тис.	Захворюваність на 100 тис.
Цілорічний АР	5 250	260	90	5 287	260	90	5 147	250	80
Сезонний АР (поліноз)	1 526	74,8	30	895	75,0	30	1 622	80	27

Таблиця 2. Біохімічні медіатори, які обумовлюють клінічні прояви АР

Біохімічні медіатори	Функціональні порушення	Клінічні симптоми
Гістамін, простагландини	Підвищена сухість Гіперемія слизової оболонки	Лоскотання в носі, свербіж носа, «алергічний салют»
Гістамін, лейкотрієни	Подразнення нервових закінчень	Чихання
Гістамін, лейкотрієни, брадікінін, ФАТ (фактор активації тромбоцитів)	Набряк слизової оболонки носа, підвищена проникність судин	Закладеність носа, дихання ротом, зміна тембру голосу
Гістамін, лейкотрієни	Підвищене утворення та виділення назального секрету	Виділення з носа, ринорея, першіння

Цілорічний алергічний риніт (ЦАР) характеризується відсутністю сезонності та наявністю цілорічних проявів. Основними причинними алергенами при ЦАР є домашній пил, кліщі роду *Dermatophagoides*, епідермальні алергени домашніх тварин, алергени пліснявих грибів, тарганів, харчові та деякі інші алергени.

Хоча алергени кліщів домашнього пилу, спори грибів та тарганів належать до цілорічних алергенів, їх кількість у довколишньому повітрі залежить від пори року, тому перебіг ЦАР має хвилеподібний характер і може супроводжуватись сезонними спалахами, наприклад, у період активного розмноження кліщів. Сезонні спалахи ЦАР можуть пояснюватись і полісенсibiliзацією як до пилку рослин, так і до побутових алергенів.

Провідним симптомом при ЦАР є назальна обструкція, яка значно більше, ніж ринорея чи чхання, погіршує якість життя пацієнта і прирівнюється до тяжкої форми перебігу бронхіальної астми.

Сезонний алергічний риніт (САР) – поліноз, характеризується чіткою сезонністю розвитку симптомів хвороби, які щорічно повторюються в один і той самий час. Причиною САР є сезонна поява алергенних часточок у повітрі (пилку рослин, спори простих грибів).

За останнє десятиліття було прийнято низку міжнародних та національних погоджувальних документів, згідно з якими лікування АР обов'язково включає проведення заходів, скерованих на елімінацію алергенів, раціональну медикаментозну терапію та алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ). У терапії АР застосовують різні групи препаратів: антигістамінні препарати (АГП), кромиони, топічні (назальні) глюкокортикостероїди (НГКС), судинозвужувальні засоби тощо.

Елімінація алергенів має вирішальне значення, особливо в тих випадках, коли є серйозні обмеження для прийому фармакологічних препаратів (вагітність, ранній вік, наявність обмежувальної патології), однак обмежити контакт з алергенами (пилку рослин, побутові алергени та ін.) не завжди можливо. У зв'язку з цим **актуальними в сучасній алергології є альтернативні методи терапії та профілактики АР, в першу чергу спрямовані на створення бар'єру, який перешкоджає контакту та дії алергенів на слизову оболонку носа**. Серед сучасних засобів медичного призначення, які використовуються для лікування та профілактики АР, представляє інтерес назальний спрей Превалін™ Алерджи компанії ОМЕГА ФАРМА.

Превалін™ Алерджи – це інноваційний назальний спрей, що запобігає впливу причин АР, а саме рослинного пилку, кліщів домашнього пилу, шерсті тварин, алергени яких проникають у слизову оболонку, спричинюють активацію опасистих клітин та провокують вивільнення гістаміну, що в свою чергу зумовлює як первинні (назальні), так і вторинні (подразнення очей) симптоми АР.

Наукові дослідження дали змогу створити назальний спрей Превалін™ Алерджи, що утворює стійкий і непроникний для алергенів мікрогелевий шар на слизовій оболонці носа, який блокує алергени, стимулює їх виведення зі слизової оболонки носа та запобігає розвитку симптомів АР.

Механізм дії Превалін™ Алерджи

Превалін™ Алерджи являє собою назальний гелеподібний спрей для місцевого застосування, який усуває симптоми АР, захищаючи слизову оболонку носа від контакту з алергеном. Особливість препарату полягає в інноваційній тиксотропній субстанції, яка при інтенсивному механічному струшуванні змінює свій агрегатний стан і перетворюється з гелеподібного стану в рідкий для легкого розпилення в носовій порожнині.

Після осідання на слизовій оболонці носа Превалін™ Алерджи повертається у свій первинний гелеподібний стан і формує непроникний бар'єр, який блокує контакт слизової оболонки з алергенами. Препарат починає роботу вже через 3 хвилини та триває до 6 год*.

Цей захисний бар'єр, зокрема, утворюється завдяки компонентам, які містяться в гелі, та завдяки його в'язкості та тиксотропним властивостям. Як тільки бар'єр утворився, алергени більше не в змозі проникати безпосередньо через слизову назальну мембрану, тому вони не контактують зі слизовою оболонкою носа та опасистими клітинами (які, коли задіяні, призводять до появи симптомів алергії). Таким чином, функція назального спрею полягає у **блокуванні алергенів на слизовій оболонці носа** та зупинки їх проникнення в організм; **стимуляції виведення алергенів зі слизової носа** природним шляхом; та **створення бар'єра на слизовій, який перешкоджає проникненню алергенів в організм та розвитку алергічної реакції**, збудниками якої є алергени пилку рослин, побутового пилу та шерсті тварин.

Превалін™ Алерджи є натуральним назальним спреєм, створеним за бар'єрною технологією Насья (Nasya™). Препарат містить запатентовану комбінацію масел і емульгаторів, які забезпечують унікальну властивість перетворення гелю на рідину, і навпаки. Ця рідина є сумішшю, бентоніту, ксантанової камеді, гліцеролмоностеарату, монокалійортофосфату, ди-калійгідрофосфату, гліцерину безводного, кунжутної олії. Превалін є природним немедикаментозним препаратом, він є хімічно неактивною речовиною, не проникає у слизову оболонку і, таким чином, не діє системно.

Завдяки своєму складу та особливій формулі Превалін™ Алерджи:

- не містить антигістамінних та стероїдних компонентів;
- не проникає в кров;
- не спричинює звикання;
- не спричинює сонливості;
- не спричинює тахіфілаксії при тривалому застосуванні;
- не пересушує слизову оболонку носа;
- не має побічних ефектів;
- не має протипоказань.

Превалін™ Алерджи працює безпосередньо у місці розвитку алергічної реакції – слизовій оболонці носа, тому препарат:

- можна застосовувати впродовж усього періоду дії алергену;
- може комбінуватися з будь-якими іншими препаратами системної і місцевої дії;
- дозволений до застосування всім групам населення: вагітним, жінкам, які годують груддю, дітям і спортсменам.

Превалін™ Алерджи виявляє потрібну дію:

- блокує алергени на слизовій оболонці носа;
- стимулює виведення алергенів зі слизової оболонки природним шляхом;
- створює непроникний гелевий бар'єр, який перешкоджає проникненню алергенів у організм, і запобігає розвитку алергічної реакції.

Препарат можна ефективно застосовувати у *всіх стадіях АР*:

- *до контакту з алергеном* — препарат запобігає запуску алергічної реакції, і симптоми алергії не розвиваються;
- *при перших ознаках алергії* — зупиняє подальший розвиток симптомів, і алергічна реакція затухає;
- *при симптомах середньої тяжкості і тяжких формах АР* — при застосуванні в комбінації з АГП/НГКС сприяє більш швидкому усуненню симптомів та зменшенню доз і тривалості застосування АГП/НГКС.

Особливістю застосування препарату є те, що перед використанням необхідно ретельно струснути флакон для активації гелю.

Дослідження властивостей та доказова база застосування Превалін™ Алерджи

Для надання більш повної картини щодо ефективності назального спрею Превалін™ Алерджи, який використовують з метою захисту слизової оболонки носу проти проникнення пилку, в ході дослідження німецькими вченими було проведено *дослідження in vitro реологічних властивостей препарату та його здатності утворювати бар'єр*.

Як вже було зазначено, Превалін™ Алерджи починає свою роботу (тобто формує непроникний шар гелю) вже через 3 хв. Згідно з даними проведеного дослідження, на слизовій носа препарат трансформується в гель миттєво.

Згідно з дослідженням спрею Превалін надзвичайно в'язкий, його в'язкість залежить від швидкості струшування. Під час дослідження було продемонстровано, що в'язкість зросла з 0,08 Па·с до 100 Па·с при низькій швидкості струшування, що говорить про те, що спрею трансформувалася в гель за 1 с. Надалі спрею продовжував трансформуватися в гель протягом наступних 3 хв, поки в'язкість не досягла свого максимуму (рис. 1).

В подальшому ході дослідження конфокальна мікроскопія продемонструвала, що гранули пилку осідали на поверхні гелю і не проникали через нього як при використанні гелю на скляній поверхні, так і на язичку свині. Зовнішній вигляд системи пилко-гель-поверхня залишався стабільним упродовж 8 год без будь-яких змін. Це вказує на те, що шар назального спрею забезпечує надійний та стабільний щільний бар'єр, через який пилко не може проникнути, принаймні протягом вказаних 8 год (рис. 2).

У рамках відкритого порівняльного рандомізованого дослідження, проведеного під керівництвом професора Інституту імунології і алергології Л.В. Лусс і співавт. (2013; Москва, Росія), була *проведена оцінка клінічної ефективності Превалін™ Алерджи в лікуванні САР легкого і середнього ступеня (в моно- і комплексній терапії)*.

У дослідженні брали участь пацієнти з САР, які страждали на дану патологію щонайменше 2 роки та мали доведену сенситілізацію до пилоквих алергенів

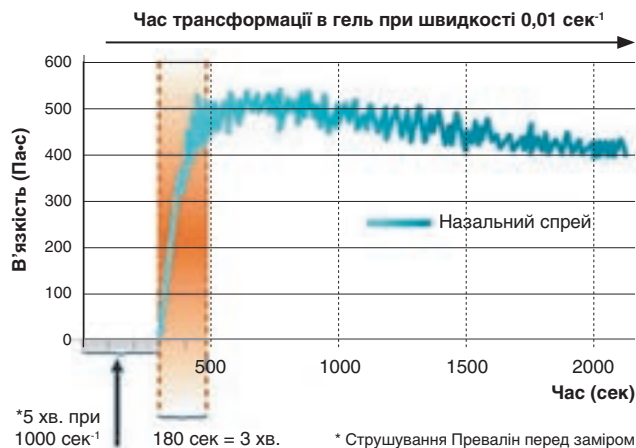


Рис. 1. Дослідження в'язкості спрею Превалін™ Алерджи

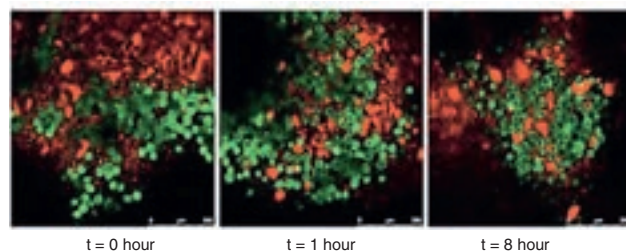


Рис. 2. Зовнішній вигляд системи пилко-гель-поверхня одразу після нанесення спрею, через 1 год та 8 год

методом шкірних проб. Учасників дослідження було розділено на 2 групи: перша приймала базисну терапію САР (НГКС+АГП)+Превалін™ Алерджи; друга — контрольна — лише базисну терапію.

Так, при включенні Превалін™ Алерджи у стандартну терапію САР ефект від лікування наставав на 2 дні швидше. Позитивна динаміка зменшення симптомів риніту починалася на 2 дні раніше і була швидшою в групі, яка приймала Превалін+стандартну терапію.

Надалі було продемонстровано, що у пацієнтів групи, яка застосовувала Превалін™ Алерджи, вдалося зменшити об'єм стандартної терапії САР (АГП/НГКС), причому:

- **46,6% пацієнтів повністю відмовились** від НГКС, АГП (упродовж 1 тижня лікування) і залишилися на монотерапії Превалін до закінчення лікування;
- **26,7% — змогли зменшити об'єм стандартної терапії** (зменшивши кратність використання або відмінивши його);
- **26,7% — продовжили використовувати Превалін у комплексній терапії.**

У ході дослідження при проведенні передньої риноскопії було показано, що в пацієнтів групи Превалін відмічали зменшення набряку слизової оболонки носа та водянистих виділень у порівнянні з групою, яка застосовувала тільки базисну терапію. Спостерігали також достовірне збільшення показників пікової швидкості вдиху через ніс після лікування в першій групі — з $54,7 \pm 11,2$ л/хв до $178 \pm 21,8$ л/хв ($p < 0,05$ до та після лікування відповідно), в той час як в групі контролю показники до лікування становили $51,3 \pm 10,6$ л/хв, після — $164,7 \pm 24,2$ л/хв.

Таким чином, назальний спрею Превалін™ Алерджи є ефективним як у комплексній, так і монотерапії пацієнтів з легкою і середньою тяжкістю САР. Включення Превалін™ Алерджи в комплексну терапію САР

сприяє *швидшому досягненню клінічного ефекту стандартної терапії* і *зниженню потреби в додатковій фармакотерапії*.

У відкритому проспективному рандомізованому порівняльному дослідженні в паралельних групах під керівництвом Е.Б. Белан та співавт. (2013), Волгоградський державний медичний університет, було проведено оцінку ефективності Превалін™ Алерджи в лікуванні САР.

У клінічному дослідженні взяли участь пацієнти з середньотяжким/тяжким перебігом САР, стажом захворювання щонайменше 2 роки та сенсibiliзацією до пилюк полину. Пацієнтів також було розподілено в 2 групи: перша крім базисної терапії САР (НГКС+АГП) приймала назальний спрей Превалін™ Алерджи; друга — тільки базисну терапію.

У групі Превалін спостерігали прискорення клінічного ефекту — загальне *зниження симптомів* було досягнуто *на 3 дні раніше*, ніж у групі порівняння. Динаміка зниження симптомів *почалася раніше і була більш швидкою*, а саме більш швидко і ефективно усунення *закладеності носа*: цей показник в групі Превалін знижувався швидше і досягав свого мінімального рівня *на 5 днів раніше*, ніж у групі порівняння (рис. 3).

Потреба в *деконгестантах* знижувалася вже з 2-го дня в обох групах, але з *4-го дня мала місце більш виражена динаміка в групі Превалін*. До того ж, було показано, що застосування Превалін прискорює настання клінічного ефекту від застосування антиалергійної терапії (*в 2 рази* в порівнянні з контрольною групою) та *зменшує потребу* в НГКС (*в 2,8 рази*) і АГП (*в 3,4 рази*; рис. 4).

Ефективність та безпеку застосування Превалін™ Алерджи в терапії ЦАР різного ступеня тяжкості під керівництвом професора Інституту імунології і алергології Л.В. Лусс і співавт. (2012; Москва, Росія) також досліджували у рамках відкритого проспективного рандомізованого дослідження. У дослідженні взяли участь пацієнти з легким/середньою тяжкості ЦАР, стажом захворювання не менше 2 років, доведеною сенсibiliзацією (позитивні шкірні проби) до побутових/епідермальних алергенів. Групу пацієнтів було обстежено до та після лікування ЦАР із застосуванням назального спрею Превалін™ Алерджи.

Позитивний клінічний ефект монотерапії Превалін™ Алерджи отримано у 73,3% пацієнтів з ЦАР легкого та середнього ступеня тяжкості (рис. 5). Превалін продемонстрував ефективність при монотерапії АР, тобто забезпечував поліпшення показників носового дихання, зменшення набряку та гіперемії слизової оболонки носа, виділень з носа. Всі пацієнти, які брали участь у клінічному випробуванні, закінчили курс лікування (21 день), і жоден не відмовився від застосування препарату, що свідчить про його хорошу переносимість.

Превалін™ Алерджи сприяв значному поліпшенню стану вже з 1-го тижня терапії (рис. 6).

Застосування Превалін покращило показники пікової швидкості вдиху через ніс вже з 1-го тижня лікування (при порівнянні групи до і після лікування; (рис. 7). Також було відмічено вплив Превалін на показники риноцитограми, а саме зменшення кількості еозинофілів у мазку.

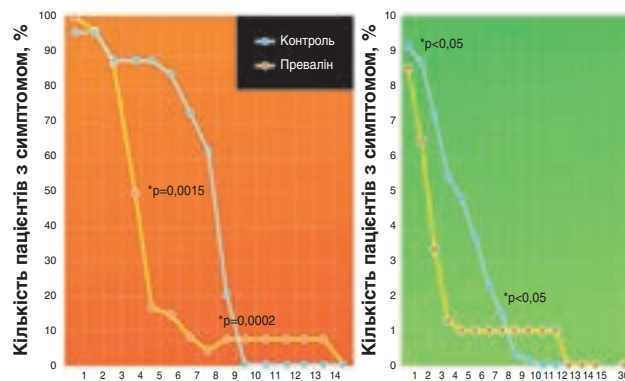


Рис. 3. Динаміка закладеності носа в групі застосування Превалін™ Алерджи

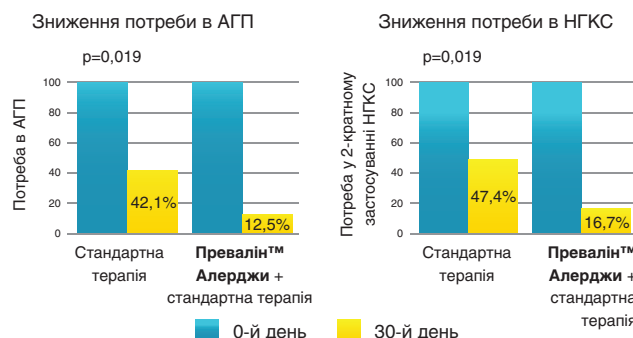


Рис. 4. Потреба в базисній терапії САР при застосуванні Превалін™ Алерджи

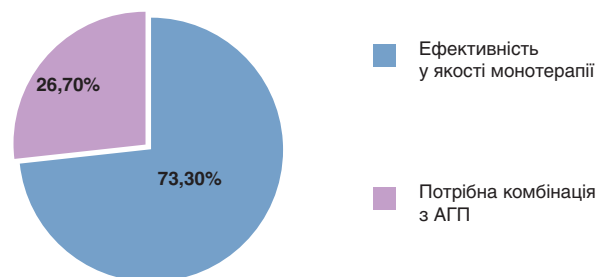


Рис. 5. Ефективність Превалін™ Алерджи у лікуванні ЦАР

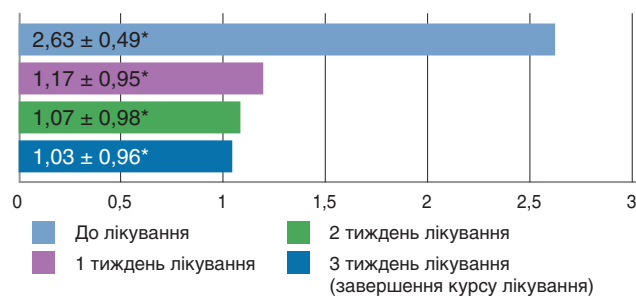


Рис. 6. Динаміка сумарного індексу симптомів ЦАР (закладеність носа, виділення з носа) за оцінкою пацієнтів у групі дослідження (* $p < 0,05$ при порівнянні двох залежних груп до і після лікування), згідно з суб'єктивною оцінкою результатів відновлення носового дихання і відсутності виділень з носа

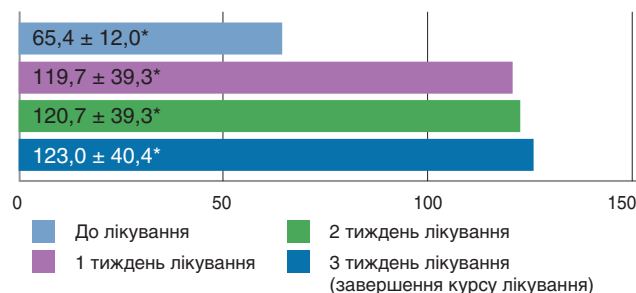


Рис. 7. Динаміка показників пікової швидкості вдиху через ніс у групі Превалін™ Алерджи

Вітчизняні дослідження Превалін™ Алерджи проводились під керівництвом головного позаштатного алерголога Департаменту ОЗ Львівської ОДА А.З. Бандрівської на базі Львівської обласної клінічної лікарні. Проводили **оцінку ефективності, переносимості та безпеки назального спрею Превалін™ Алерджи при застосуванні у пацієнтів з АР**. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, чоловіки і жінки віком від 18 до 60 років, з них 28 – пацієнти з ЦАР, 32 – з САР.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- чоловіки і жінки віком від 18 до 60 років;
- пацієнти з легким та середньої тяжкості перебігом АР;
- позитивні шкірні проби з причинно-значущими алергенами;
- клінічна картина АР;
- інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- вагітність та лактація;
- тяжкий перебіг АР;
- наявність запальних захворювань;
- наявність анатомічних аномалій носа;
- наявність тяжких супутніх хвороб;
- наявність непереносимості будь-якого з компонентів препарату, який досліджується.

Обстеження пацієнтів:

- анамнез;
- дані фізикального обстеження;
- шкірні тести з алергенами;
- клінічні аналізи крові та сечі;
- цитологічне обстеження носового секрету;
- ЛОР-огляд (при потребі – рентгенограма додаткових пазух носа).

Період спостереження за пацієнтами – 5 тиж.

I група хворих з ЦАР отримувала Превалін™ Алерджи по 1 вприскуванню в кожен носовий прохід 3 рази на добу протягом 21 дня в комплексі з попередньою санацією сольовими спреями; надалі – НГКС по 2 вприскування на добу і АГП 1 раз на добу. При покращенні стану хворі самостійно могли відмінити НГКС та АГП.

Група контролю отримувала тільки базову терапію згідно зі стандартами лікування (НГКС 2 рази на добу + АГП (цетиризин) 1 раз на добу).

II група хворих з САР в період загострення отримувала те саме лікування, що і I група.

Група контролю отримувала базову терапію згідно зі стандартами лікування (НГКС + АГП).

Критерії оцінки ефективності лікування

Головними показниками терапевтичної ефективності були: динаміка симптомів АР як у групі з ЦАР, так і у групі з САР – закладеність носа, чихання, ринорея, стікання слизу по задній стінці глотки, набряк слизової оболонки носа за даними передньої риноскопії; позитивна динаміка клініко-лабораторних показників.

Суб'єктивна оцінка проводилась за шкалою симптомів. Оцінювали такі симптоми: закладеність носа, чихання, виділення з носа, свербіж у носі. Тяжкість клінічних симптомів оцінювалась в балах:

- 0 балів – відсутність симптомів;

- 1 бал – клінічні симптоми, які відмічав пацієнт і які його не турбували;
- 2 бали – помірні симптоми, які були наявні і які турбували пацієнта;
- 3 бали – тяжкі симптоми, яскраво виражені, які продовжували турбувати пацієнта більшу частину часу.

Можливі побічні ефекти оцінювались за суб'єктивними скаргами пацієнта, за даними огляду та лабораторними показниками.

Ефективність лікування ЦАР

З 16 пацієнтів, які отримували Превалін™ Алерджи в комплексній терапії (НГКС + цетиризин) ЦАР (n=10), відмічалось покращення симптомів вже на 4–5-й день у вигляді зменшення закладеності та виділень з носа (рис. 8).

Серед пацієнтів, в яких було досягнуто повного ефекту від лікування, 5 чоловік самостійно змогли відмовитись від застосування АГП (цетиризину) на 3-му тижні лікування, а 2 – залишились тільки на монотерапії Превалін з позитивним ефектом до 21-го дня лікування. Решта пацієнтів продовжували комплексне лікування Превалін та НГКС і АГП.

У контрольній групі (n=12) зменшення симптомів спостерігалось пізніше.

Ефективність лікування САР

Пацієнти з САР (n=17), які отримували Превалін™ Алерджи в комплексній терапії з НГКС і цетиризином, відмічали покращення симптомів з 2-го дня лікування, особливо з легким перебігом (n=12), що проявлялось у зменшенні чихання, сльозотечі, виділень з носа, зменшенні закладеності носа. Решта пацієнтів відмічали зменшення даних симптомів вже з 5–6-го дня лікування (рис. 9).

7 пацієнтів групи, яка отримувала Превалін з базовою терапією, після 10-го дня лікування відмінити застосування АГП та НГКС, залишаючись тільки на монотерапії Превалін до 21-го дня; повернення симптомів АР (полінозу) не спостерігалось.

У контрольній групі (n=15) пацієнти, які проводили лікування без застосування Превалін, бажаний результат отримували на декілька днів пізніше.

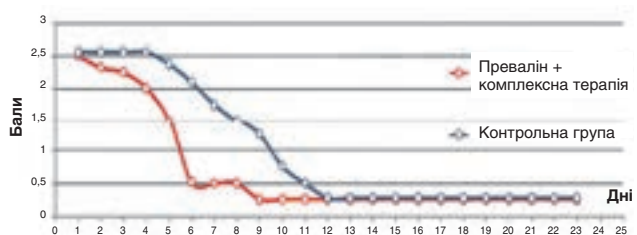


Рис. 8. Сумарний індекс симптомів при ЦАР (легкого та середнього ступеня тяжкості)

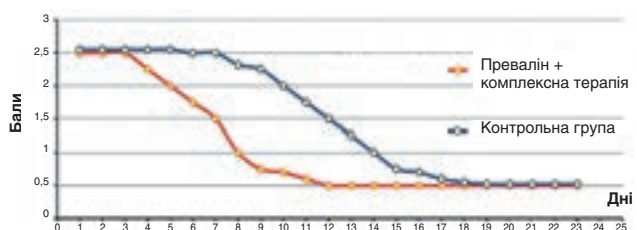


Рис. 9. Сумарний індекс симптомів при САР (легкого та середнього ступеня тяжкості)

Близько 10 пацієнтів, які звернулись перед сезоном цвітіння, почали отримувати Превалін, і у 4 з них у 2014 р. симптомів АР не спостерігалось. Є декілька спостережень за вагітними, які також перед сезоном цвітіння отримували Превалін™ Алерджи і яким вдалось уникнути тяжких проявів полінозу.

Упродовж усього періоду лікування Превалін™ Алерджи негативної динаміки клініко-лабораторних показників не спостерігалось.

Висновки

У групі пацієнтів з ЦАР (n=28), які застосовували Превалін™ Алерджи в комплексній терапії (n=16), 10 пацієнтів вже на 4–5-й день лікування відмічали зменшення закладеності та слизових виділень з носа. Серед цієї групи 5 хворих на 3-му тижні лікування повністю відмовились від застосування НГКС та АГП, не застосовували деконгестант. Ефект від лікування при застосуванні Превалін™ Алерджи в комплексному лікуванні настав на декілька днів швидше, ніж у контрольній групі, що значно покращувало якість життя пацієнтів і зменшувало потребу в тривалому застосуванні високовартісних ліків.

Пацієнти з САР (полінозом; n=32), які отримували Превалін™ Алерджи з НГКС і АГП (n=17), вже на 2–3-й день відмічали зменшення чихання,

сльозотечі, ринореї, а на 4–5-й день – і закладеності носа, що на декілька днів швидше, ніж у контрольній групі. Надалі застосування монотерапії Превалін™ Алерджи давало змогу утримувати стан здоров'я і хорошої якості життя у цих пацієнтів упродовж усього сезону палінації. У ході даних досліджень пацієнти не відмічали жодних реакцій чи неприємних відчуттів при застосуванні Превалін™ Алерджи, а також не спостерігали негативної динаміки клініко-лабораторних показників.

Таким чином, Превалін™ Алерджи можна застосовувати в лікуванні як ЦАР, так і САР, як у комплексній, так і в монотерапії у пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем тяжкості перебігу хвороби.

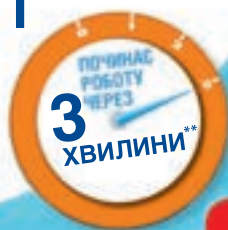
Включення Превалін™ Алерджи у комплексну терапію ЦАР і САР сприяє посиленню і більш швидкому досягненню клінічного ефекту базисної терапії та знижує потребу в додатковому застосуванні фармпрепаратів.

Позитивні спостереження є при застосуванні Превалін™ Алерджи перед сезоном пилкування у хворих з САР, у тому числі у вагітних.

Даний препарат у комплексній терапії АР значно покращує якість життя пацієнтів як у професійній, так і в соціальній сфері.

Ⓟ

Превалін™ Алерджи



НОВИНКА



Ретельно струсіть перед використанням

www.prevalin.ua

НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ ВІД АЛЕРГІЇ*

ШВИДКЕ ПОЛЕГШЕННЯ ПРИ АЛЕРГІЇ НА:

- пилок рослин
- домашній пил
- шерсть домашніх тварин

Гелеподібна тиксотропна субстанція Превалін™ Алерджи діє на 3-х рівнях:

- 1 блокує дію алергенів на слизовій носа та зупиняє їх проникнення в організм
- 2 стимулює виведення алергенів зі слизової носа
- 3 формує мікрогелевий бар'єр, що захищає слизову носа від проникнення алергенів, запуску алергічної реакції

- Натуральний склад
- Відсутність побічних ефектів та протипоказань
- Дозволений для застосування вагітним, жінкам, які годують груддю, спортсменам, дітям з 6 років (Превалін™ Алерджи Кідс)
- Клінічно доведена ефективність

* Для симптоматичного лікування алергічного риніту.

** Дослідження *in vitro* реологічних якостей і здатності утворювати бар'єр препарату «Превалін», 2012 р.

Виріб медичного призначення, спрей назальний Превалін™ Алерджи та Превалін™ Алерджи Кідс, 20 мл. Реєстраційне свідоцтво №12251/2012 від 14.12.2012. Виробник: Medena AG (Switzerland) для InQpharm Europe Ltd. (Germany). Зберігати у недоступному для дітей місці.

Многоцентровое клиническое исследование по сравнению эффективности комбинации для парентерального введения цефтриаксона/сульбактама и цефоперазона/сульбактама в лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии комбинацией цефтриаксона/сульбактама инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, вызванных цефтриаксон-устойчивой флорой, в сравнении с терапией комбинацией цефоперазона/сульбактама инфекций, вызванных цефоперазон-устойчивыми бактериями.

Материалы и методы исследования

В многоцентровом открытом контролируемом клиническом исследовании приняли участие 285 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с бактериальной инфекцией дыхательных или мочевыводящих путей, состояние которых не улучшалось после 3 дней терапии цефтриаксоном или цефоперазоном вследствие устойчивости бактерий к данным антибактериальным препаратам. Для участия в исследовании бактериальные культуры, полученные от пациентов, должны быть положительными до включения, также все изоляты должны быть β-лактамаз-положительными.

Из всех пациентов, соответствующих указанным критериям включения, 253 – завершили исследование, а 263 – были включены в анализ по назначенному лечению (intention-to-treat analysis; ИТТ), включающий оценку данных всех участников независимо от выполнения пациентами требований протокола исследования. Анализ безопасности был произведен для всех 285 пациентов.

Результаты исследования

Показатели излечения и эффективности составили 39,55 и 85,07% соответственно в группе цефтриаксона/сульбактама и 36,43 и 79,84% – в группе цефоперазона/сульбактама; уровень бактериальной эрадикации составил 83,58 и 83,72%, а показатель нежелательных явлений – 7,48 и 7,80% соответственно. Существенных различий между результатами двух групп не обнаружено ($p > 0,05$).

Выводы

Комбинация цефтриаксон/сульбактам настолько же эффективна, а также обладает такой же хорошей переносимостью, как и комбинация цефоперазон/сульбактам, при лечении средней степени тяжести и тяжелых бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами.

Xin X, Jian L, Xia X, Jia B¹, Huang W, Li C, Wang C, Zhou L, Sun X, Tang X, Huang Y, Zhu Y, Zhang W

¹Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases in Chongqing, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. 1 Youyi Road, Yu Zhong District, Chongqing 400016, China. beijia7410@163.com

Активность комбинации цефоперазон/сульбактам против грамотрицательных бактерий *in vitro*

Цефоперазон является β-лактамым антибиотиком, а сульбактам – необратимым ингибитором β-лактамазы.

Цель данного исследования – определить спектр восприимчивости грамотрицательных бактерий (ГОВ) к комбинации цефоперазон/сульбактам.

Для всех ГОВ, выделенных из различных клинических образцов в период с мая по август 2010 г., определяли чувствительность к следующим антибактериальным препаратам: цефоперазон/сульбактам, меропенем, цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол, котримоксазол, ампициллин, амикацин, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, карбенициллин и пиперациллин с помощью стандартного диска Кирби-Бауэра для определения чувствительности к антибиотикам методом диффузии. Результаты были записаны в соответствии с руководством CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute; Институт клинических и лабораторных стандартов, США).

Всего было выделено 406 ГОВ (из мочи – 66,7%, гнояного отделяемого – 19,2%, крови – 7,9%). Наиболее часто определяли *Escherichia coli* (54,4%), далее по частоте выделения – *Acinetobacter* spp. (17,7%), *Klebsiella pneumoniae* (9,1%) и *Pseudomonas* spp. (6,1%). В целом, 11,8% изолятов показали устойчивость к комбинации цефоперазон/сульбактам. Частота выделенных ГОВ, демонстрирующих устойчивость к меропенему и амикацину, составила 14,7 и 26,25% соответственно. Устойчивость к комбинации цефоперазон/сульбактам показали только 3,9% изолятов *Escherichia coli*. Для других ГОВ самую низкую частоту устойчивых штаммов в диапазоне 0–20% определяли для меропенема. При исследовании активности амикацина по отношению к *Pseudomonas* spp. *in vitro* только 11,1% изолятов показали устойчивость к нему. Данное исследование продемонстрировало синергетический эффект и высокую активность цефоперазона/сульбактама и меропенема по отношению к ГОВ *in vitro* в сравнении с другими антибиотиками, которые проходили тестирование.

Комбинация цефоперазон/сульбактам может быть рекомендована для клинической практики при лечении заболеваний, вызванных устойчивыми штаммами, как более доступная альтернатива меропенему. Наше исследование также сосредоточено на непрерывном наблюдении за тенденциями и особенностями устойчивости к другим известным препаратам.

Poudyal N.¹, Gyawali N., Gurung R., Bhattarai N.R., Baral R., Khanal B., Shrestha S., Amatya R., Bhattacharya S.K.

¹Department of Microbiology, BP Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal

Цефтрактам

Захищений цефтріаксон

Для ще більш надійної боротьби з інфекцією

ЦЕФТРИАКСОН +
СУЛЬБАКТМ



Р.П. № UA/13736/01/01, № UA/13736/01/02 від 10.07.2014.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ЦЕФТРАКТАМ (цефтріаксон, сульбактам). Код АТХ J01D D04.

Склад: 1 флакон містить цефтріаксону 500 мг або 1000 мг та сульбактаму 250 мг або 500 мг відповідно.

Фармакологічні властивості. Цефтрактам є комбінацією цефтріаксону та сульбактаму натрію. Цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамі, цефалоспориновий III покоління. Сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамічних антибіотиків.

Показання до застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; інфекції кісток і суглобів; септицемія; інфекції органів черевної порожнини; бактеріальний менингіт; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

Протипоказання. Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, до пеніциліну та інших бета-лактамічних антибіотиків. Неспецифічний виразковий коліт; ентерит або коліт, що пов'язані із застосуванням антибактеріальних препаратів.

Побічні реакції. Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, дисбіоз, диспепсія, нудота, блювання. **Гепатобіліарна система:** преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі у дітей/зворотний холелітаз у дітей з відповідною симптоматикою. **Система кровотворення:** еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, базофілія, анемія. **Нервова система:** головний біль, запаморочення.

Сечовидільна система: підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, циліндрія, глюкозурія, гематурія. **Шкіра та підшкірна клітковина:** шкірні висипання, алергічний дерматит. **Імунна система:** анафілактичні реакції. Інші.

Упаковка: по 1 флакону в паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"
03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17
(044) 205-41-23 (консультації),
(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua

Цефопектам

Захищений цефоперазон

Успішна антибактеріальна терапія,
включаючи резистентні бактерії

ЦЕФОПЕРАЗОН +
СУЛЬБАКТМ



Р.П. № UA/13412/01/01, № UA/13412/01/02 від 20.01.14.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ЦЕФОПЕКТАМ (цефоперазон, сульбактам). Код АТХ J01D D62.

Склад: 1 флакон містить цефоперазону – 500 мг або 1 г та сульбактаму – 500 мг або 1 г відповідно.

Фармакологічні властивості. Цефопектам є комбінацією сульбактаму натрію та цефоперазону натрію. Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон натрію – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектра дії. Сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамічних антибіотиків.

Показання для застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; менингіт; септицемія; запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гонорея та інші.

Протипоказання. Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів, сульбактаму, цефоперазону та інших бета-лактамічних антибіотиків.

Побічні реакції. **Система крові та лімфатична система:** еозинофілія, гіпопротромбемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотечі. **Імунна система:** анафілактичні реакції. **Шкіра та підшкірні тканини:** свербіж, кропив'янка. **Нервова система:** головний біль, запаморочення. **Серцево-судинна система:** васкуліт, артеріальна гіпотензія, припливи. **Травний тракт:** діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний ентероколіт. **Гепатобіліарна система:** транзиторне підвищення рівнів АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази. **Сечовидільна система:** гематурія. Інші.

Упаковка: по 1 флакону в паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"
03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17
(044) 205-41-23 (консультації),
(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua 

Клінічне застосування цетиризину в лікуванні алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) є поширеним хронічним розладом назального дихання з такими характерними симптомами, як ринорея, закладеність носа і свербіж. Часто наявні також очні симптоми — свербіж/почервоніння і/або слезотеча у 60–70% хворих. Симптоми АР, хоч і не є небезпечною для життя, зазвичай є дошкульними, що негативно позначається на роботі і якості життя хворих, а також можуть призводити до фізичних, розумових і емоційних ускладнень у дітей та підлітків. Поширеність АР невинно зростає протягом кількох останніх десятиліть і значно варіює в різних регіонах і країнах, особливо серед країн, що розвиваються. Наприклад, проведене в Китаї поперечне (cross-sectional) телефонне опитування популяційного рівня (38 203 осіб у 11 великих містах) показало, що поширеність АР, за власною оцінкою опитуваних, коливається від 8,7% у Пекіні (Північний Китай) до 24,1% в Урумчі (північний захід Китаю), а в Шанхаї (схід), у Гуанчжоу (центральна частина) і в Ухані (південь) має проміжні значення — 13,6, 14,1 і 19,3% відповідно.

Крім того, доведено, що збільшення статків, яке супроводжується поліпшенням у сфері освіти та зростанням рівня життя, особливо в деяких африканських країнах, Китаї, Гонконгу, Тайвані й декількох країнах Близького Сходу, збіглося зі значним збільшенням поширеності АР в цих країнах. Все більше експертів схиляються до того, що прояви алергії стають все стійкішими й складнішими, ймовірно, внаслідок постійного впливу побутових алергенів і зростання впливу багатьох перекреснореагуючих традиційних та нетрадиційних сенсibilізуючих агентів, зумовленого змінами внутрішньоклітинного середовища / способу життя / статків.

Нині у дорослих та дітей із АР і кон'юнктивітом рекомендовано застосовувати терапію пероральними *H₁-антигістамінними препаратами II покоління (АГП II)* та інтраназальними стероїдами. АГП II є препаратами першого ряду для пацієнтів із захворюванням легкої та середньої тяжкості. Окрім того, в оновленому на основі даних доказової медицини керівництві ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma — алергічний риніт та його вплив на астму) зазначено, що з усіх препаратів, які використовуються для лікування персистуючого АР (ПАР), рівень доказовості найбільш переконливий для пероральних АГП II. Це підтверджує пріоритетність їх вибору для лікування пацієнтів із АР.

Історія розвитку АГП після відкриття гістаміну, а також їхня роль у лікуванні алергії і анафілаксії добре задокументовані. Хоча АГП I покоління (АГП I) були

розроблені і широко використовувалися в клінічній практиці з середини 1940-х до кінця 1970-х років, відносно низька ефективність та побічні ефекти, особливо седативні й антихолінергічні, обмежили їх застосування і згодом привели до розробки більш ефективних і безпечних АГП II. Доведено, що АГП I можуть призводити до збудження в центральній нервовій системі, занепокоєння, безсоння або судомних нападів у деяких пацієнтів. Тож нині рекомендовано, щоб АГП I не були доступними як безрецептурні препарати для самолікування при алергічних або інших захворюваннях і не використовувалися для лікування АР. Крім того, клінічний досвід застосування астемізолу й терфенадину, одних із перших АГП II, розроблених для забезпечення селективного інгібування H₁-рецепторів без пригнічення центральної нервової системи, показав, що дія цих речовин пов'язана з потенційним ризиком кардіотоксичності, і тому їх було вилучено з деяких ринків. На відміну від них, цетиризин, який також був одним із перших АГП II, доступних для пацієнтів, продовжує широко використовуватися у всьому світі для лікування АР та кропив'янки.

Є безліч даних щодо фармакологічно активного карбоксильованого метаболіту гідроксизину — *цетиризину*. Результатом пошуку від 26 лютого 2013 р. за ключовим словом «цетиризин» в інформаційно-пошуковій системі медичної літератури PubMed стало близько 1 200 публікацій, більше ніж 400 з яких базуються на даних клінічних випробувань, а ще більше ніж 200 — на результатах порівняльних досліджень. Метою огляду, підготованого фахівцями трьох китайських університетів, було підсумувати величезну кількість даних, зібраних протягом 25 років клінічного застосування цетиризину і порівняти з доступними даними щодо інших АГП II.

Фармакологічні властивості цетиризину

Цетиризину гідрохлорид (хімічна назва: (+/-)-(2-[4-([4-хлорфеніл] фенілметіл)-1-піперазиніл]етокси) оцтової кислоти дигідрохлорид) — рацемічна суміш, що містить рівні кількості двох енантіомерів, R-левоцетиризину і S-декстроцетиризину, які не піддаються взаємоперетворенню і, отже, зберігають стабільність конфігурації в організмі. Показано, що цетиризин має вельми сприятливі фармакологічні властивості. Зокрема, він є цвіттер-іоном, активно зв'язується здебільшого з сироватковим альбуміном, має незначний уявний об'єм розподілу, а також незначною мірою накопичується в мозку, має низьку афінність до м'язової тканини, включаючи міокард (і, таким чином, низьку

кардіотоксичність), та незначну седативну дію або ж її відсутність. Цетиризину притаманний найнижчий уявний об'єм розподілу серед більшості АГП II, який забезпечує взаємодію з цільовими рецепторами в ефективних концентраціях із терапевтичною метою; при цьому препарат оминає органи, де він є неефективним або токсичним (рис. 1).

Також було показано, що цетиризин інтенсивно й швидко поглинається в кишечнику, що зумовлює високу біодоступність і швидкий початок дії препарату. Цетиризин, на відміну від багатьох інших АГП II, не зазнає значущого метаболізму в печінці, а виводиться переважно в незміненному вигляді з сечею, однаковою мірою як у здорових добровольців, так і у осіб із хронічними захворюваннями печінки. Відсутність метаболізму в печінці свідчить про низький потенціал для лікарських взаємодій. Це дає змогу уникнути будь-яких надмірних фармакологічних або токсикологічних ефектів препаратів, що підлягають метаболізму ферментами системи цитохрому P450 і трансмембранному транспорту. Час напіввиведення цетиризину – близько 10,5 год у здорових добровольців – дає змогу використовувати його для лікування симптомів АР у разовій добовій дозі. Окрім того, дослідження, у яких вивчали зв'язування з H_1 -рецептором, показали, що в порівнянні з багатьма іншими широко вживаними АГП II цетиризин має вищу й переважаючу афінність і селективність до цих рецепторів (табл. 1, рис. 2). Це зумовлює потужніший і швидший початок дії та її більшу тривалість. Дослідження протизапальних/протиалергічних ефектів цетиризину показали також, що він

може чинити протизапальну дію незалежно від впливу на H_1 -рецептори.

Дослідження фармакологічної дії цетиризину у хворих на АР

Фармакологічні ефекти цетиризину у пацієнтів із АР вивчали в кількох дослідженнях. У ранній роботі W.T. Watson et al. (1989) за допомогою рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах оцінили фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості цетиризину у дітей із сезонним АР (САР). Препарат приймали щодня в дозі 5 або 10 мг протягом 5 тижнів. Автори показали, що незалежно від дози цетиризин швидко всмоктувався і сприяв достовірно ефективному пригніченню гістамін-індукованої шкірної реакції з яскраво вираженими проявами пухирів та запалення (за типом кропив'янки й ангіоневротичного набряку) протягом 1-24 год після прийому першої дози; ефект зберігався протягом всього періоду дослідження. Окрім того, протягом усього дослідження були пригнічені прояви АР, причому пацієнти не скаржилися на седативний ефект, сухість у роті чи будь-яку іншу побічну реакцію на цетиризин при застосуванні в обох вказаних дозах.

У кількох дослідженнях оцінювали протизапальні властивості цетиризину у дітей і дорослих із САР або цілорічним АР (ЦАР). У одному з них G. Ciprandi et al. (1997) показали, що у дітей, які одержували цетиризин 4 тижні у дозі 5 мг на день, в порівнянні з групою плацебо достовірно зменшилися клінічні прояви АР протягом сезону пилкування ($p < 0,01$). Окрім того, в порівнянні з групою плацебо зменшилася інфільтрація



Рис. 1. Зв'язок між потенційним місцем дії і об'ємом розподілу часто вживаних H_1 -антагоністів (адаптовано за J.P. Tillement, 2000. Значення розподілу взято з S. Gillman et al., 2009, та N.N. Chu et al., 2009)

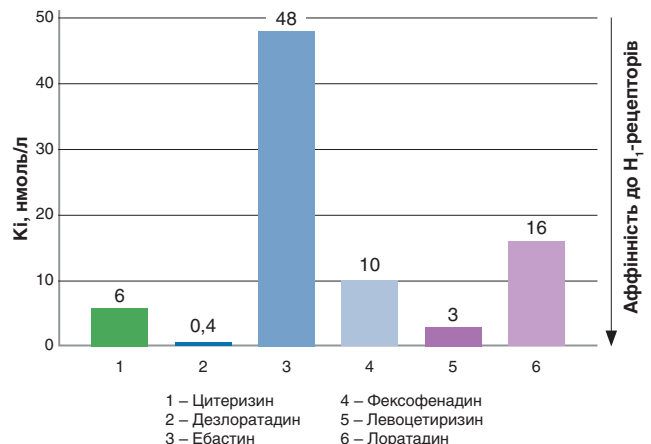


Рис. 2. Спорідненість (афінність) зв'язування антагоністів гістаміну з людськими H_1 -рецепторами (адаптовано за M. Gillard et al., 2003)

Таблиця 1. Селективність H_1 -рецепторів до основних АГП II (чим більше співвідношення, тим вища селективність; дані M. Gillard et al., 2003)

АГП	Співвідношення селективності зв'язування з гістаміновими (H_1 -) і мускариновими (M_1 - M_5 -) рецепторами				
	H_1/M_1	H_1/M_2	H_1/M_3	H_1/M_4	H_1/M_5
Цетиризин	> 25 000	~ 100 000	~ 50 000	~ 20 000	> 75 000
Дезлоратадин	~ 50	> 50	~ 100	~ 50	~ 125
Фексофенадин	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
Левоцетиризин	> 25 000	> 75 000	~ 50 000	> 25 000	~ 100 000
Лоратадин	~ 100	> 350	~ 100	~ 100	> 500

запальних клітин ($p < 0,03$), експресія молекул міжклітинної адгезії 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) на епітеліальних клітинах ($p < 0,05$); вміст розчинних ICAM-1 ($p < 0,05$) і еозинофільних катіонних білків ($p < 0,05$) у носових змивах. Було також виявлено вірогідну кореляцію між поліпшенням симптомів, клітинною інфільтрацією та експресією ICAM-1, причому зв'язок між поліпшенням симптомів і експресією ICAM-1 був особливо вираженим.

Дослідження ефекту терапії цетиризином у дозі 5 мг на день протягом 2 тижнів на запалення слизової оболонки носа у дітей, які страждають на ЦАР, показали, що цетиризин значно ефективніше, ніж плацебо, знижує вміст інтерлейкіну 4 ($p < 0,01$), інтерлейкіну 8 ($p = 0,01$), кількість нейтрофілів і еозинофілів ($p < 0,01$), зменшує експресію ICAM-1 на епітеліальних клітинах ($p < 0,02$). Доведено також, що безперервне лікування цетиризином дає змогу досягти достовірно ефективного, ніж лікування за необхідності, протизапального і клінічного контролю в пацієнтів із АР.

Нещодавнє дослідження з оцінки впливу 2-річного курсу специфічної підшкірної імунотерапії і безперервного лікування пероральним цетиризином у дозі 10 мг на день на назальне запалення у хворих із тяжким хронічним АР, викликаним кліщами домашнього пилу, показало, що обидві схеми лікування сприяють значному зниженню еозинофільної інфільтрації і експресії ICAM-1 на епітеліальних клітинах від початкового рівня протягом усього курсу лікування. Але цетиризин ефективніше зменшував запалення, а імунотерапія виявилася більш ефективною в боротьбі з епітеліальними розладами.

Інше дослідження показало, що лікування цетиризином протягом одного тижня приводило до зниження вмісту антиген-індукованої субстанції Р, але не рівня гістаміну у хворих із ЦАР. Це дає змогу припустити, що цетиризин може зменшувати назальне нейрогенне запалення через модуляцію вивільнення субстанції Р при АР.

Порівняльні дослідження фармакологічних ефектів цетиризину та інших АГП II

Фармакологічні ефекти більшості АГП II і цетиризину всебічно досліджено в декількох порівняльних подвійних сліпих перехресних дослідженнях з участю як здорових добровольців, так і хворих на АР, із використанням як одно-, так і кількаретового дозування на день. Особливий акцент у дослідженнях робився на інгібуванні викликаного гістаміном шкірної реакції з проявами пухирів та запалення.

В одному з ранніх досліджень було оцінено ефект 2-тижневого лікування цетиризином (у дозі 10 мг), ебастином (у дозі 10 мг), епінастином (у дозі 20 мг), фексофенадином (у дозі 60 мг), лоратадином (у дозі 10 мг), терфенадином (у дозі 60 мг) або плацебо на викликану гістаміном шкірну реакцію з проявами пухирів та запалення у здорових чоловіків-добровольців (протягом 24 год після її виникнення). Хоча епінастин починав діяти найшвидше (папули й запалення зникали через 30 хв), загалом пригнічення реакції (як пухирів, так і гіперемії) в групі цетиризину було достовірно значнішим, ніж у групах інших препаратів (рис. 3). За показником площі під кривою (0–24 год) препарати утворили ряд: цетиризин > епінастин > терфенадин > ебастин > фексофенадин > лоратадин > плацебо.

Перевагу цетиризину у дозі 10 мг (при одно- або кількаретовому прийомі) над акривастином, астемізолом, хлорфенаміном (хлорфеніраміном), ебастином, епінастином, фексофенадином, лоратадином, мізоластином, оксатомідом і терфенадином в пригніченні гістамін-індукованої шкірної реакції з проявами пухирів та запалення у осіб з/без atopії було підтверджено в декількох дослідженнях. Окрім того, пізніші дослідження пригнічення гістамін-індукованої шкірної реакції нещодавно розробленими препаратами цього класу показали, що ефективність цетиризину у дозі 10 мг є вищою або дорівнює ефективності белостатину, біластину, дезлоратадину, левоцетиризину й олопатадину.

Клінічні дослідження ефективності цетиризину при АР

Ефективність цетиризину в порівнянні з плацебо та/або іншими АГП у дорослих і дітей із САР і ЦАР/ПАР вивчено в низці контрольованих належним чином досліджень. Більшість із них були подвійними сліпими рандомізованими плацебо-контрольованими, проведені у великих паралельних групах пацієнтів із одного або декількох центрів. Основоположним критерієм включення для всіх досліджень була наявність у пацієнтів із САР або ЦАР/ПАР задокументованих історій алергії до сезонних (пилі трав/дерев) або цілорічних (кліщі домашнього пилу, таргани, лупа тварин або цвіль) алергенів, підтверджених позитивними результатами шкірних та/або радіоалергосорбентних тестів на конкретні сенсibiliзуючі алергени. Додатковим критерієм була наявність принаймні мінімального загального балу тяжкості симптомів (вираженого як сукупність окремих конкретних симптомів), який оцінюється

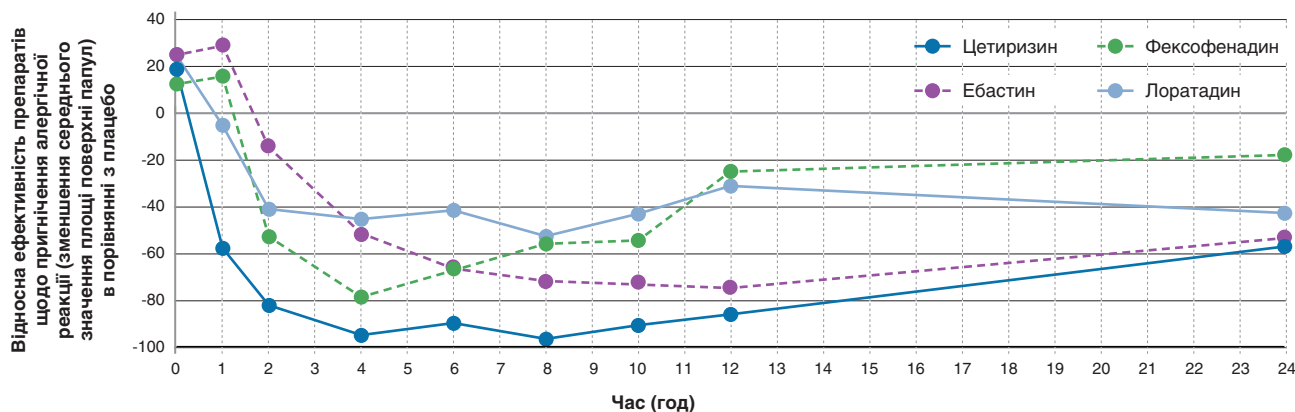


Рис. 3. Пригнічення утворення шкірних папул (як відповіді на внутрішньошкірну ін'єкцію гістаміну) у здорових добровольців, які перед тим отримували терапію різними пероральними АГП (адаптовано за J.A. Grant et al., 1999)

суб'єктивно за допомогою визначення тяжкості симптомів з боку носа й очей за шкалою з підвищення тяжкості від 0 (симптоми відсутні) до 10 балів (тяжкі / дуже тяжкі симптоми).

Хоча більшість досліджень у хворих на САР, як правило, проводилася протягом певних сезонів пилкування, у рамках деяких досліджень вивчали вплив терапії із застосуванням спеціально обладнаних камер, що дало змогу дослідити контрольовані симптоми, викликані алергенами пилку, за відсутності впливу таких супутніх природних факторів, як різний вміст пилку в повітрі, наявність у повітрі кількох пилових / непилових алергенів, забруднювачі повітря, різні географічні / кліматичні умови.

Дослідження ефективності цетиризину у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР у порівнянні з плацебо

У низці досліджень, присвячених порівнянню ефективності цетиризину і плацебо у дорослих пацієнтів із САР або ЦАР/ПАР, переважно оцінювали ефективність лікування цетиризином у дозі 10 мг один раз на день. Основним критерієм ефективності було зменшення загальної бальної оцінки симптомів до кінця лікування. Ці дослідження показали, що терапія цетиризином сприяє достовірному зниженню тяжкості загальних та індивідуальних симптомів у порівнянні з плацебо.

У масштабному багатоцентровому дослідженні з участю 415 пацієнтів із симптомами САР, у яких загальну тяжкість симптомів (чихання, ринорея, свербіж в очах, носі й піднебінні, слюзотеча й почервоніння очей) було попередньо оцінено як ≥ 6 , досліджували ефективність цетиризину залежно від дози (5, 10 або 20 мг один раз на день) протягом 1 тижня, в кінці літа і на початку осені. Було показано, що цетиризин у всіх дозах значно ефективніше, ніж плацебо, знижував загальний бал оцінки симптомів протягом 7-денного курсу лікування (до 5,6 у дозі 5 мг, до 5,4 у дозі 10 мг і до 4,6 у дозі 20 мг проти 7,7 у групі плацебо; $p < 0,05$ для всіх груп у порівнянні з плацебо). Тяжкість симптомів при дозі цетиризину 20 мг знизилася значно більше у порівнянні з дозою 5 мг ($p < 0,05$). Загальна оцінка стану пацієнтів у кінці періоду лікування показала також, що кількість ефективно пролікованих пацієнтів була значно більшою (в порівнянні з плацебо) при застосуванні цетиризину у всіх дозах (72,7% пацієнтів при дозі 5 мг, 79,3% — при дозі 10 мг і 76,5% — при дозі 20 мг цетиризину проти 52,9% у групі плацебо; $p < 0,05$ для всіх доз у порівнянні з плацебо).

У двох дослідженнях, присвячених вивченню впливу цетиризину в дозі 10 мг на пов'язану зі здоров'ям якість життя хворих на САР, використовували опитувальник про якість життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ). J.J. Murray et al. (2002) досліджували когорту з 862 пацієнтів із симптомами алергії під час осіннього сезону і продемонстрували, що внаслідок 2-тижневої терапії цетиризином у дозі 10 мг значно поліпшилися як середній загальний бал за RQLQ, так і бали за окремими доменами опитувальника в порівнянні з групою плацебо (загальний бал зменшився на 1,3 у пацієнтів, що приймали цетиризин в дозі 10 мг, а в групі плацебо — на 0,9; $p < 0,001$). Крім того, поліпшення бальних оцінок загальної активності, сну, вирішення практичних задач і проблем з очима було клінічно значущим (при застосуванні зниження на $\geq 0,5$ пункту від

вихідного рівня як критерію мінімально значущої відмінності), а поліпшення, в порівнянні з вихідним, загального балу за RQLQ і комплексного показника TSSC (total symptom severity complex), що відображає загальну тяжкість 6 окремих ринокон'юнктивальних симптомів (чихання, ринореї, свербіж у носі, в очах, слюзотечі та постназального затікання) наприкінці лікування достовірно корелювали ($r = 0,73$; $p < 0,001$ для загального балу RQLQ і показника TSSC).

Оцінка впливу лікування на показники порушення працездатності / продуктивності навчання та повсякденної активності (work/school productivity and activity impairment, WPAI) із використанням спеціального опитувальника WPAI для пацієнтів із алергією (WPAI-AS) показала, що лікування цетиризином у дозі 10 мг в порівнянні з плацебо сприяло достовірному поліпшенню бальних показників за всіма доменами (окрім присвячених пропущеним робочим і аудиторним годинам). Особливо це стосувалося доменів загального погіршення працездатності та успішності, показники за якими поліпшилися (знизилися) в порівнянні з вихідними значеннями на 13,5 і 19,4% відповідно у пацієнтів, що отримували цетиризин в дозі 10 мг, і на 5,9 і 4,9% відповідно в осіб, які отримували плацебо ($p < 0,001$ для обох доменів).

У проведеному пізніше дослідженні з участю 400 пацієнтів із симптомами САР M.J. Noonan et al. (2003) підтвердили ці висновки, продемонструвавши, що лікування цетиризином у дозі 10 мг протягом 2 тижнів сприяло достовірно ефективнішому поліпшенню середніх значень загальних балів за TSSC (-3,85) і RQLQ (-1,42), ніж у групі плацебо (-2,56, $p < 0,01$ і -0,88, $p < 0,001$ відповідно). Бальні оцінки за всіма доменами RQLQ також поліпшилися достовірно більшою мірою в групі цетиризину (10 мг), а ступені вірогідних кореляцій між полегшенням симптомів і поліпшенням загального балу за RQLQ в групі цетиризину в кінці лікування були від помірного до сильного ($r = 0,49$ -0,68; $p < 0,01$).

У дослідженнях з участю підлітків/дітей із САР основним показником ефективності лікування цетиризином у дозі 5–10 мг один раз на день протягом 2–4 тижнів була зміна тяжкості симптомів у порівнянні з вихідним рівнем. Як і дослідження з участю дорослих пацієнтів, вони показали, що лікування цетиризином у порівнянні з плацебо веде до вірогідно значнішого зниження ступенів тяжкості симптомів загалом та кожного з них окремо, за оцінками пацієнтів або осіб, що ними опікуються. Так само було показано, що лікування цетиризином у порівнянні з плацебо сприяє достовірно значнішому загальному поліпшенню або зміні симптомів, за оцінками лікарів. У одному з досліджень, за оцінкою лікаря, полегшення симптомів свербіж в ротовій/носовій порожнині або в очах було достовірно значнішим при терапії цетиризином в дозі 10 мг, ніж при застосуванні дози 5 мг або в групі плацебо.

Вплив лікування цетиризином на пов'язану зі здоров'ям якість життя дітей було оцінено у відкритому непорівняльному дослідженні з участю 572 дітей за допомогою педіатричного опитувальника RQLQ (PRQLQ). Результати показали, що лікування цетиризином у дозі

10 мг один раз на день протягом 4 тижнів сприяло достовірному поступовому поліпшенню загального балу за PRQLQ і балів за всіма 5 доменами, а також балів за TSSC (для чихання, ринореї, свербіж у носі, свербіж в очах, слюзотечі і постназального затікання). Крім того, було виявлено сильну й достовірну кореляцію між поліпшенням загального балу за PRQLQ і балів за TSSC після двох ($r = 0,39$; $p < 0,001$) і чотирьох тижнів лікування ($r = 0,48$; $p < 0,001$).

Хоча було проведено відносно менше досліджень, присвячених прямому порівнянню ефектів цетиризину і плацебо у пацієнтів, які страждають на ЦАР/ПАР, у них, як правило, досліджували вплив лікування на тяжкість симптомів та якість життя. В одному з досліджень із участю дорослих пацієнтів вивчали вплив цетиризину в дозах 10 і 20 мг один раз на день протягом 4 тижнів, і було показано, що, за оцінкою лікаря, тяжкість симптомів достовірно зменшилася майже вдвічі в обох групах лікування (на 43 і 42% відповідно) в порівнянні з групою плацебо (зниження на 23%; $p < 0,001$ проти груп активного лікування).

Оцінка кількості пацієнтів, у яких тяжкість симптомів зменшилася більше ніж на 50%, показала, що цього рівня поліпшення досягла достовірно більша кількість пацієнтів, які отримували цетиризин в дозі 10 мг (62%), ніж пацієнтів групи плацебо (34% хворих). Хоча серед пацієнтів, які отримували цетиризин в дозі 20 мг, у 49% тяжкість симптомів теж зменшилася більше ніж на 50%, різниця з групою плацебо не була достовірною.

Дозозалежний ефект цетиризину вивчали в масштабному дослідженні з участю 328 дітей віком 6–12 років. Препарат приймали в дозі 2,5, 5,0 або 10,0 мг один раз на день протягом 2 тижнів. Хоча оцінка частки днів без будь-яких симптомів або тільки з легкими проявами симптомів показала, що в цьому відношенні цетиризин був достовірно ефективнішим, ніж плацебо, лише в дозі 10 мг (14,4% для групи цетиризину в дозі 10 мг проти 7,1% для групи плацебо; $p = 0,008$), оцінка частки днів без тяжких проявів симптомів показала достовірно вищу, ніж у плацебо, ефективність цетиризину у всіх дозах (80,7, 79,3 і 84,5% для цетиризину у дозах 2,5, 5,0 і 10,0 мг відповідно в порівнянні з 70,0% для групи плацебо; достовірно для всіх порівнянь).

В іншому дослідженні також було показано, що у дорослих пацієнтів із ЦАР лікування цетиризином у дозі 10 мг один раз на день протягом 6 тижнів у порівнянні з прийомом плацебо достовірно збільшило кількість днів без будь-яких або тільки з легкими проявами симптомів (42% у групі цетиризину проти 2,6% у групі плацебо; $p = 0,0001$) і сприяло достовірно більш значному поліпшенню якості життя, починаючи з 1-го тижня лікування й надалі. Масштаби поліпшення, виражені в частці днів без проявів симптомів або тільки з легкими проявами симптомів, свідчить про те, що цетиризин може бути навіть більш ефективним протягом більш тривалих періодів лікування.

Порівняльні дослідження ефективності цетиризину й інших АГП II у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР

У кількох дослідженнях порівнювали ефективність цетиризину й інших зазвичай вживаних і нових АГП II у терапевтичних дозах при лікуванні підлітків/дорослих пацієнтів із САР, а також підлітків/дорослих та педіатричних пацієнтів із ЦАР/ПАР. У більшості з цих досліджень порівнювали безпосередньо ефекти різних

антигістамінних препаратів і цетиризину та/або плацебо на зниження показників тяжкості симптомів, використовуючи різні комбінації оцінок окремих симптомів як основну міру ефективності.

Дослідження з участю пацієнтів із САР

Низку ранніх досліджень було присвячено порівнянню ефективності астемізолу, терфенадину або ебастину з ефективністю цетиризину при амбулаторному лікуванні підлітків/дорослих із симптомами САР під час сезону пилкування. Зіставлення ефективності 2-тижневого лікування з одноразовим на день прийомом астемізолу (10 мг) або цетиризину (5/10 мг) продемонструвало, що, хоча в пацієнтів усіх груп достовірно зменшилася загальна тяжкість симптомів у порівнянні з вихідною, достовірної відмінності за ефективністю між різними схемами лікування не було. Незважаючи на відсутність різниці за тяжкістю симптомів у кінці лікування, задоволення його результатом висловили значно більше пацієнтів групи цетиризину (65%), ніж групи астемізолу (51%, $p < 0,05$).

Дослідження, присвячене порівнянню ефективності терфенадину (у дозі 60 мг два рази на день) або ебастину (в дозі 10 мг один раз на день) з ефективністю цетиризину (в дозі 10 мг один раз на день) при курсі лікування 2 тижні, показало, що цетиризин настільки ж ефективний, як терфенадин і ебастин, поліпшував симптоми риніту за оцінками як пацієнтів, так і дослідників. В одному рандомізованому подвійному сліпому з подвійним маскуванням дослідженні порівняли ефект лікування лоратадином (10 мг один раз на день), цетиризином (10 мг один раз на день) або плацебо у 279 хворих на САР підлітків і дорослих протягом 2 днів поспіль на тлі природного впливу пилку в парку під час сезону пилкування.

Насамперед автори оцінювали вплив лікування на зміни в порівнянні з вихідним рівнем бальних оцінок **комплексу основних симптомів** (major symptom complex, MSC – сукупності окремих показників для основних симптомів ринореї, закладеності, свербіж у носі, сякання, чхання і слюзотечі) і **загального симптомокомплексу** (total symptom complex, TSC – поєднання MSC і балів за симптомами свербіж в очах або вухах, свербіж у горлі, кашлю й постназального затікання). Було показано, що терапія цетиризином сприяє достовірно більшому зниженню середніх загальних значень цих показників, ніж лікування лоратадином або плацебо: MSC зменшився на 4,1 балу в групі цетиризину проти 2,3 балу в групі лоратадину після перших 24 годин лікування ($p < 0,01$) і на 7,5 балу проти 6,2 балу – в кінці дослідження ($p < 0,05$); TSC зменшився на 6,3 балу в групі цетиризину проти 3,8 балу в групі лоратадину після перших 24 годин лікування ($p < 0,01$), і на 11,9 балу проти 10,1 балу – в кінці дослідження ($p < 0,05$). Крім того, цетиризин продемонстрував достовірно швидший початок дії (< 2 год) і більш значне зниження симптомів протягом 24 год, а також, за оцінками пацієнтів, достовірно краще поліпшував загальний стан, ніж лоратадин (у 73,6% пацієнтів в групі цетиризину проти 56,5% пацієнтів у групі лоратадину; $p < 0,05$). Терапія лоратадином суттєво не змінила значення показників MSC і TSC в порівнянні з плацебо.

У двох дослідженнях, присвячених вивченню ефекту лоратадину на алерген-індуковані симптоми АР в осіб,

«оброблених» пилком в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, було підтверджено загальний висновок щодо відсутності істотної різниці між ефективністю лоратадину (одноразового прийому в дозі 10 мг) і плацебо для полегшення як клінічно значущих, так і остаточних симптомів, а також для значущого зменшення середніх значень показників TSC і MSC у кінці дослідження в порівнянні з початковими значеннями.

У подальшому дослідженні, проведеному в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, вдалося продемонструвати значущі відмінності у зменшенні середніх значень TSC і MSC в порівнянні з вихідними між групами лоратадину (10 мг) і плацебо. Проте порівняння з цетиризином у всіх цих дослідженнях показало, що при одноразовому прийомі 10 мг він достовірно ефективніше, ніж лоратадин (10 мг) і плацебо, забезпечував як полегшення симптомів, так і зниження загального балу тяжкості симптомів, і що ці ефекти спостерігалися протягом усього 28,5-годинного періоду дослідження після введення першої дози препарату.

Порівняння ефективності фексофенадину (180 мг) і цетиризину (10 мг) у пацієнтів із САР, «оброблених» пилком в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, також показало, що цетиризин достовірно перевершує фексофенадин і плацебо в зменшенні симптомів АР протягом усього періоду дослідження після введення першої дози.

Однак в інших дослідженнях не було продемонстровано жодних істотних відмінностей між фексофенадином (120/180 мг) і цетиризином (10 мг) при лікуванні симптомів АР у пацієнтів, що зазнали впливу пилку в експериментальних або природних сезонних умовах, хоча всі активні методи лікування були значно ефективнішими, ніж плацебо.

У декількох дослідженнях з використанням менш широко застосовуваних або нових АГП для лікування симптомів у сенсibilізованих і симптоматичних пацієнтів із САР під час сезону пилкування трав/дерев також не було показано істотних відмінностей між дією цетиризину і мізоластину, емедастину, рупатадину, біластину або азеластину у терапевтичних дозах, хоча всі активні методи лікування були значно ефективнішими у зниженні показників загальної тяжкості характерних симптомів у порівнянні з вихідним рівнем або в порівнянні з плацебо.

Для азеластину, який застосовували у вигляді назального спрею, було отримано суперечливі дані у двох масштабних багатоцентрових порівняльних випробуваннях у США. В одному з них, в якому брали участь 354 пацієнти, не вдалося продемонструвати будь-яких істотних відмінностей між ефективністю цетиризину (по 10 мг 4 рази на день) і азеластину (по 2 впорскування в ніздрі 2 рази на день) у зменшенні загального показника назальних симптомів (поєднання окремих показників для основних симптомів: ринореї, чхання, свербіж в носі, закладеності носа) в кінці 2-тижневого періоду лікування в порівнянні з вихідним (19,6 проти 23,9% для цетиризину і азеластину відповідно; $p < 0,0001$ для обох активних речовин проти вихідних значень). Проте інше дослідження аналогічного дизайну з участю 307 пацієнтів показало, що азеластин був значно ефективнішим у цьому відношенні, ніж

цетиризин (показники змінилися в порівнянні з вихідними на 23 проти 29,3% в групах цетиризину і азеластину відповідно; $p < 0,001$ для обох активних речовин проти вихідних значень і $p = 0,015$ для азеластину проти цетиризину). Хоча обидва дослідження показували, що цетиризин і азеластин достовірно поліпшують якість життя пацієнтів в порівнянні з початковим рівнем, таке поліпшення було більш значущим для групи лікування азеластином (загальний бал RQLQ / вихідне значення становили 1,11/1,13 для цетиризину і 1,35/1,41 для азеластину; $p < 0,001$ для обох активних речовин проти вихідного рівня та $p < 0,01/0,05$ для азеластину/цетиризину).

Дослідження з участю пацієнтів із ЦАР/ПАР

Порівняно меншу кількість досліджень було присвячено вивченню ефективності АГП II у пацієнтів, які страждають на ЦАР/ПАР. На відміну від досліджень з участю хворих на САР, у них часто оцінювали вплив препаратів протягом 4 тижнів або довше — через більш хронічний характер симптомів. У двох дослідженнях вивчали вплив лоратадину, кетотифену і оксатоміду у педіатричних хворих, і було показано, що всі препарати сприяють значущому зменшенню симптомів АР у порівнянні з вихідними і в порівнянні з плацебо.

Порівняння ефектів цетиризину, кетотифену й оксатоміду додатково показали, що цетиризин забезпечує достовірно більше зниження середніх бальних оцінок загальних симптомів до кінця лікування у порівнянні з вихідним рівнем у (зниження на 63,7% у групі цетиризину, на 48,6% у групі кетотифену і на 48,1% у групі оксатоміду; $p < 0,05$ для цетиризину проти кетотифену/оксатоміду). Хоча всі активні препарати також поліпшували якість життя дітей, пов'язану зі здоров'ям (про що свідчило зменшення середніх загальних оцінок за PRQLQ після 12 тижнів лікування), тільки ефекти цетиризину і оксатоміду були достовірними в порівнянні з плацебо (середній бал за PRQLQ = 46,9 для групи плацебо проти 26,9 для групи цетиризину і 26,2 для групи оксатоміду; $p < 0,05$ для порівняння групи плацебо з групами цетиризину/оксатоміду).

Оцінка впливу на еозинофілію показала, що цетиризин достовірно зменшував вміст еозинофілів у назальному секреті в порівнянні з вихідним рівнем. Дослідження впливу на цей показник терфенадину, ебастину, лоратадину, рупатадину і біластину також показали, що лікування цими препаратами приводить до достовірно більш значного зменшення симптомів і їхньої тяжкості в порівнянні з початковим рівнем або в порівнянні з групою плацебо у підлітків / дорослих пацієнтів із ЦАР/ПАР.

Окрім того, що цетиризин сприяв достовірному зменшенню симптомів і їх тяжкості в порівнянні з вихідним рівнем або з групою плацебо, було також виявлено значущі відмінності на користь лікування цетиризином між групами пацієнтів, які отримували цетиризин і ебастин: за середніми значеннями показників загальної тяжкості симптомів після 1-го тижня лікування і за часткою пацієнтів, повністю вільних від симптомів, після 4-го тижня лікування. Крім поліпшення симптомів АР, лікування цетиризином у дозі 10 мг настільки ж ефективно, як і терапія лоратадином у дозі 10 мг, знижувало більш ніж на 20% вміст еозинофілів у назальному секреті у достовірно більшій кількості пацієнтів,

як порівняти з плацебо, і так само ефективно, як лікування рупатадином у дозі 10 мг, достовірно поліпшувало загальний бал за RQLQ у порівнянні з плацебо через 4 і 12 тижнів лікування.

Порівняння ефективності цетиризину і негістамінних препаратів

Варто зазначити, що цетиризин був також використаний як активний препарат порівняння для кількох схем лікування, які не передбачали застосування антигістамінних засобів і ефективність яких для пацієнтів із АР вивчалася в дослідженнях. В одному з них порівнювали ефект рандомізованого подвійного сліпого лікування протягом 1 року інтраназальним будесонідом у дозі 400 мкг і пероральним цетиризином у дозі 10 мг на частоту рецидивів у пацієнтів із ЦАР після припинення лікування. Результати показали, що рецидив протягом першого місяця значно рідше траплявся у пацієнтів, які отримували будесонід (у 38%), ніж у тих, хто отримував цетиризин (у 56%, $p < 0,05$); різниця за медіаною часу до першого рецидиву була статистично недостовірною (62 проти 20 днів відповідно).

У двох дослідженнях порівнювали також ефект монтелукаста, антагоніста лейкотрієнових рецепторів, і цетиризину. Результати одного плацебо-контрольованого дослідження з участю дітей із ЦАР показали, що лікування монтелукастом у дозі 4 мг один раз на день або цетиризином у дозі 5 мг один раз на день протягом 12 тижнів привело до достовірно значнішого зменшення в кінці періоду лікування (в порівнянні з вихідним рівнем) середніх значень сумарних оцінок симптомів, загальних балів за PRQLQ, опору носових дихальних шляхів і частки еозинофілів у носових мазках, ніж у групі плацебо.

Крім того, цетиризин значно перевершував монтелукаст за ефективністю зменшення бальних оцінок загальних симптомів в кінці лікування. В іншому дослідженні у дорослих пацієнтів із ЦАР, які отримували монтелукаст (10 мг) або цетиризин (10 мг) протягом 6 тижнів, достовірно (в порівнянні з вихідним рівнем) знизилися середні показники вираженості назальних симптомів у денний час після 4 тижнів, але не після 6 тижнів лікування (в порівнянні обох активних методів лікування з плацебо).

Було також досліджено ефект 2-річного курсу специфічної імунотерапії у порівнянні з лікуванням цетиризином у дозі 10 мг один раз на день, яке проводилося хворим із тяжким ПАР безперервно або за необхідності. Результати показали, що імунотерапія і безперервне лікування цетиризином були достовірно ефективнішими, ніж лікування цетиризином за необхідності, і сприяли достовірному зниженню вмісту ICAM-1 і еозинофільного катіонного протеїну до порівнянних значень у кінці лікування (в порівнянні з вихідним рівнем). Крім того, наприкінці терапії 75% пацієнтів у групі імунотерапії і 78% пацієнтів у групі безперервного лікування цетиризином звільнилися від проявів ринореї, закладеності носа, чхання, гіпосмії, відчуття чужорідного тіла в носі та сльозотечі, в порівнянні з 24% пацієнтів у групі лікування цетиризином за необхідності.

Нещодавно було висловлено припущення, що антагонізм до H_3 -гістамінових рецепторів може доповнювати добре підтверджені переваги антагонізму до H_1 -рецепторів при АР. Проведено попереднє дослідження, присвячене порівнянню ефективності двох нових подвійних антагоністів H_1/H_3 -рецепторів (інтраназальної

суспензії GSK1004723 та перорального препарату GSK835726) і цетиризину в дозі 10 мг у пацієнтів із ЦАР, «оброблених» алергеном в умовах відтворення впливу навколишнього середовища. Дослідження показало, що пероральний препарат GSK835726 у дозах 10, 50 і 100 мг одноразово на день і в дозі 10 мг 3 рази на день сприяє клінічно достовірному послабленню симптомів, порівнянному з дією цетиризину в дозі 10 мг. Хоча застосування інтраназальної суспензії GSK1004723 в дозі 1 мг 3 рази на день (але не в дозах 0,22 або 1 мг 1 раз на день) значно послаблювало симптоми (в порівнянні з рівнем до лікування), ефект не був настільки помітним, як при застосуванні перорального препарату GSK835726 або цетиризину в дозі 10 мг.

Дані щодо безпеки

Хоча дизайн кожного клінічного дослідження, як правило, передбачає можливість повідомляти про побічні реакції на препарати, зростає кількість досліджень, спрямованих на вивчення конкретних параметрів безпеки. Добре відомо, що при використанні цетиризину немає кардіотоксичного потенціалу, який був предметом заклопотаності під час застосування деяких перших АГП II. Не було також зареєстровано згубного впливу цетиризину на вагітних або жінок-годувальниць. Управління з контролю за харчовими продуктами й лікарськими препаратами (FDA, США) зараховує цетиризин до категорії В безпеки застосування у вагітних, тобто до таких, які не шкодять тваринним і людським плодам. Слід зазначити, що деякі інші широко використовувані АГП II, наприклад дезлоратадин і фексофенадин, належать до категорії С (є відомості про шкоду для тваринних плодів, про вплив на людський плід невідомо).

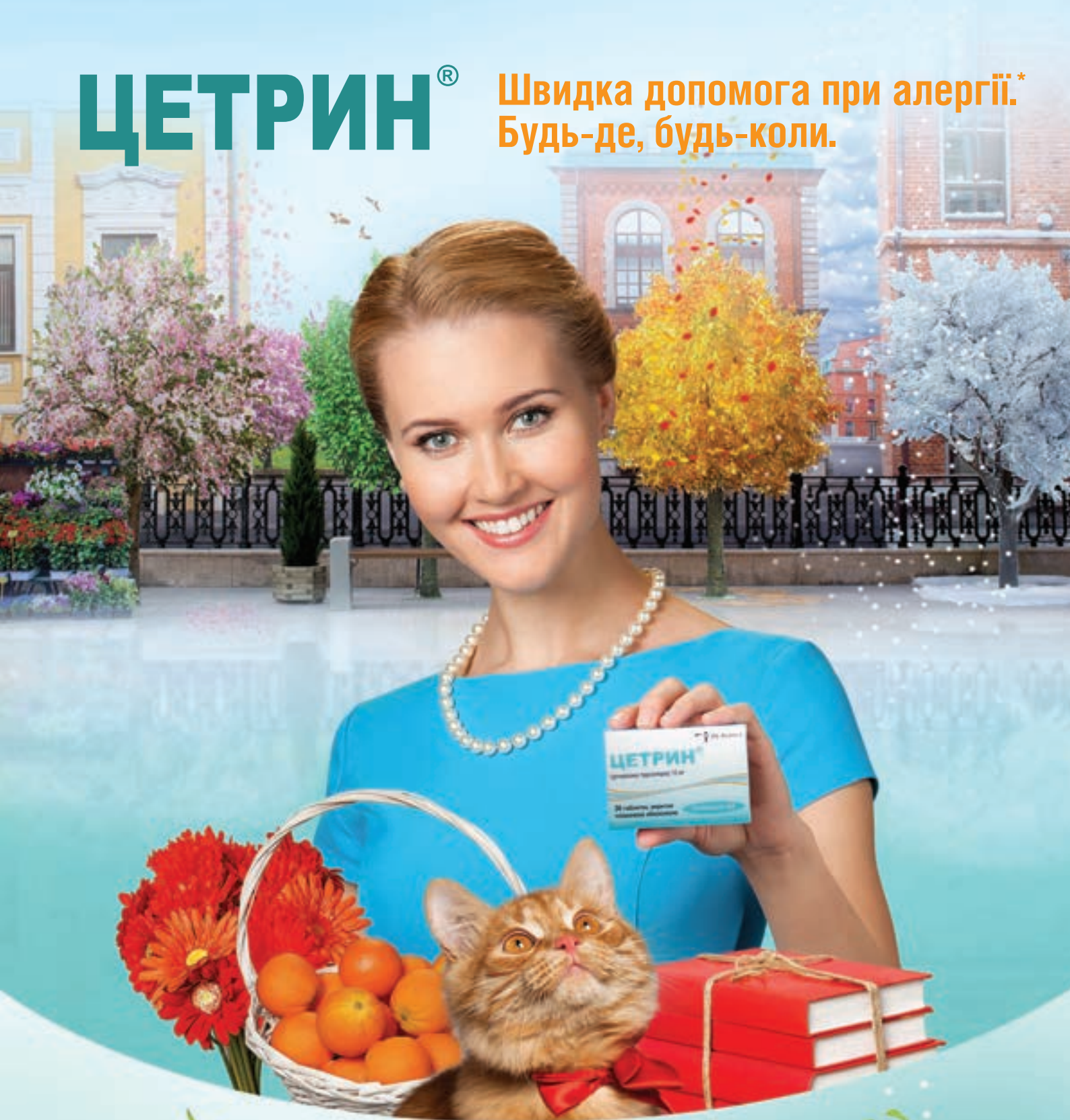
Хоча дослідження з суб'єктивним оцінюванням впливу цетиризину на центральну нервову систему дають суперечливі дані, дослідження з використанням об'єктивних оцінок, наприклад тестів на водіння автомобіля і психомоторну працездатність, однозначно показали, що цетиризин у терапевтичних дозах, як правило, викликає психомоторні розлади не частіше, ніж плацебо. Було також показано, що профілі небажаних ефектів цетиризину й астемізолу, ебастину, фексофенадину, лоратадину, мізоластину або терфенадину є порівнянними; побічні реакції на цетиризин зазвичай незначно або помірно виражені. Важливо зазначити, що в найтривалішому з клінічних випробувань антигістамінних препаратів, розпочатому ще в XX столітті, дослідженні ЕТАС, з участю дітей віком 18–24 місяців за принципом рандомізації, показано, що безперервне лікування цетиризином протягом 18 місяців не супроводжувалося ні побічними реакціями у вигляді неврологічних і поведінкових подій, ні впливом на такі показники розвитку, як зріст, маса тіла, дрібна й велика моторика, мова й мовні навички, результати гематологічних та біохімічних тестів. Частка несприятливих подій під час лікування цетиризином в рамках дослідження ЕТАС, за свідченнями дослідників, подібна до такої в групі плацебо.

Обговорення й висновок

Велика кількість доказів демонструє, що цетиризин є досить ефективним, швидкодіючим препаратом, який добре переноситься і поліпшує якість життя. Його

ЦЕТРИН®

Швидка допомога при алергії.*
Будь-де, будь-коли.



- Цетрин діє вже через 20 хвилин*
- Потрібна лише одна таблетка на добу

 DR. REDDY'S



Цетрин® (цетиризину гідрохлорид), Таб 10мг №20 та №30. РС №: UA/6789/02/01 від 01.02.13 №77. Виробник «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою 030131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-Б. Представництво «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед» Тел: +380442075197. Реклама лікарського засобу призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначена для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування. Таблетки Цетрин протипоказані для застосування у дітей до 6 років. Відпускається без рецепта.
* Через 20 хв після разового прийому 10мг, для спостерігається у 50% пацієнтів, згідно інструкції до медичного застосування.

6ЦЕ-27/02/2015-ОТС

можна використовувати при лікуванні дітей, підлітків і дорослих пацієнтів, які страждають на АР від помірного до важкого ступеня. У нещодавньому огляді, присвяченому АГП II, було показано, що цетиризин є найбільш вивченим і одним із найпотужніших серед доступних антигістамінних препаратів. Його можна застосовувати у пацієнтів, у яких лікування іншими антигістамінними препаратами було неефективним, і в осіб із тяжкими симптомами, які можуть отримати вигоду від лікування антигістамінним препаратом високої потенції, дозу якого можна підвищувати до досягнення максимальної ефективності.

Докази, представлені в цьому огляді, ще раз демонструють таке: незважаючи на те, що цетиризин був одним із перших АГП II, розроблених більше двох десятиліть тому, він є одним із найбільш широко використовуваних у всьому світі антигістамінних препаратів. Його використання нині рекомендовано практично всіма міжнародними керівництвами для лікування АР, що базуються на даних доказової медицини. Порівняння цетиризину з іншими АГП II, старими й новими, як правило, демонструє його більш сприятливий фармакологічний профіль і принаймні таку саму або вищу ефективність у зменшенні симптомів АР і поліпшенні якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР. Крім даних щодо фармакологічних і клінічних профілів ефективності різних АГП II, цікавим спостереженням є те, що в більшості ранніх

досліджень і в багатьох нещодавно проведених дослідженнях з участю пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР цетиризин використовується як основний активний препарат порівняння для інших АГП II, незалежно від використання плацебо.

На підставі результатів досліджень, у яких вивчали клінічну ефективність засобів традиційної і нетрадиційної фармакотерапії при АР, і даних про те, що цетиризин широко використовується як активний препарат порівняння з іншими АГП II, заманливо припустити, що цетиризин може слугувати належним еталоном / золотим стандартом для оцінки безпеки й ефективності нових засобів медикаментозної терапії АР.

Реферативний огляд підготувала **Намалія Купко**
за матеріалами Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use
of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology.
2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843)

**Інформаційний матеріал підготовлений
за підтримки ТМ «Академія алергології ЦЕТРИН»
компанії «Др. Редді'с Лабораторіс Лімітед»**

®



КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Захворювання шкіри у дітей є складовою загальної дерматовенерології. Але важко не погодитись, що цей розділ відзначається суттєвими особливостями перебігу захворювань шкіри, низкою вроджених патологій, іноді й схильністю до продовження захворювання і в подальші роки. Значною мірою ці захворювання визначені морфологічними та фізіологічними особливостями дитячої шкіри. Саме в дитячій дерматології звертають на себе увагу атиповий перебіг хронічних дерматозів, схильність до важкого перебігу алергодерматозів, набагато частіше, ніж у дорослих, зустрічаються паразитарні, мікотичні та бактеріальні інфекції шкіри.

Труднощі діагностики та лікування зумовлюють захворювання шкіри новонароджених, іноді їх перебіг стає досить загрозливим і потребує від лікаря екстрених дій. До того ж дерматовенеролог має призначати зовнішню терапію, враховуючи особливості дитячої шкіри. Значну питому вагу серед захворювань шкіри в дітей складають генодерматози, і лікар-дитячий дерматолог першим встановлює діагноз спадкового захворювання. Іноді досить тяжкими ознаками супроводжуються бактеріальні ураження шкіри у дітей.

Дитячий дерматолог безумовно має володіти знаннями щодо епідеміологічної тактики при паразитарних захворюваннях шкіри у дітей, вміти запобігати розповсюдженню бактеріальних інфекцій. Вже в дитячому віці дитячий дерматолог визначає показання щодо надання хворій дитині інвалідності.

Значною складовою дитячої дерматології є профілактика деяких захворювань у родині. При написанні цього підручника вважалось за доцільне зосередитись на основах диференційної діагностики, що стане в нагоді не лише дерматологу, а й, в першу чергу, сімейному лікарю. У низці випадків патологія шкіри є першим симптомом внутрішніх, нервових та психічних захворювань, що визначає мультисистемність досить тяжких патологій. Слід підкреслити, що до дитячої дерматології належать і патологічні стани шкіри у підлітків, що пов'язане з періодом гормонального становлення і зумовлює труднощі їх соціальної адаптації.

Авторами підручника є викладачі кафедри дерматовенерології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Колектив авторів при написанні цього підручника сподівався на зацікавленість до цієї роботи не тільки дитячих дерматовенерологів, але й дерматовенерологів, педіатрів, алергологів, косметологів, сімейних лікарів.

**Зав. кафедри дерматовенерології НМАПО, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України
зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія», д.м.н., професор Л.Д. Калюжна**
З питань придбання звертатись за тел.: (044) 413-53-52

Місце, де можна придбати найкращий
медичний одяг американського
та українського брендів



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Що більше підходить Вам?



Made in USA



Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.



Made in Ukraine



Пошито з інноваційних матеріалів за модними
та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.

cherokee®

КУПУЙТЕ
ТУТ!



Doktoram

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г,
ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський
квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — **www.doktoram.com**

тел.: (098) 106-03-03



Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Вірусний гепатит С»

Наказ МОЗ України від 02 квітня 2014 р. № 233

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз

Гострий вірусний гепатит С
Хронічний вірусний гепатит С

1.2. Коді захворювання за МКХ-10

B17 Інші гострі вірусні гепатити
B17.1 Гострий гепатит С
B18 Хронічний вірусний гепатит
B18.2 Хронічний вірусний гепатит С

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

За даними ВООЗ, Україна належить до країн із середньою поширеністю вірусного гепатиту С (ВГС) — інфіковано приблизно 3% громадян, що становить близько 1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування ВГС серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40–60%.

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні посідають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

В останні роки помітна тенденція до збільшення захворюваності на ВГС, у тому числі частоти випадків хронічних форм захворювання. За даними ВООЗ, на хронічний ВГС страждає близько 150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають унаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С (HCV). Захворюваність та летальність внаслідок гепатитів В і С на планеті прогресивно збільшуються та, за даними експертів, подвоються до 2015–2020 рр. Вже зараз загальна кількість хворих на гепатити у світі в 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити є у 50–100 разів більш за різними, ніж ВІЛ-інфекція.

Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передачі збудників, перш за все, ВГС, є важливою проблемою сучасної медичної науки і практичної охорони здоров'я усіх країн світу. Це обумовлено широкою поширеністю, високим рівнем захворюваності, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, численністю шляхів та факторів передачі збудників, а також надзвичайно несприятливими наслідками, до яких можуть призвести гепатити, — формуванням хронічних уражень печінки, в тому числі цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

За оцінками ВООЗ, 57% випадків цирозу печінки і 78% випадків первинного раку печінки зумовлені впливом

вірусів гепатиту В або С. Окрім цього, гепатити В та С мають багато позапечінкових проявів, що ускладнює їх діагностику та може перешкоджати призначенню відповідного лікування.

1.9. Етіологія та характеристика епідемічного процесу

HCV являє собою одониткову РНК та належить до сімейства *Flaviviridae*. Нині виділяють 11 генотипів вірусу, понад 100 його субтипів та велику кількість так званих квазівидів. Останні відіграють основну роль у формуванні стійких до лікування штамів вірусу. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 2c і 3a становлять понад 90% усіх ізолятів вірусу, що отримані у Північній та Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії, Австралії та Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a та 6 відповідно виявляють у Центральній та Південній Африці, Південно-Східній Азії. У нашій країні та інших країнах колишнього СНД відмічається переважання генотипів 1b (близько 70%) та 3a. Генотип не впливає на наслідок захворювання, але дає змогу спрогнозувати ефективність та тривалість лікування. З генотипами 1 та 4 частіше пов'язана низька відповідь на інтерферонотерапію; з 3-м генотипом частіше пов'язаний стеатоз печінки.

Джерелом інфекції є хворі на гострий чи хронічний ВГС та вірусоносії. У крові вірус з'являється через 1–3 тиж після інфікування.

Провідним механізмом передачі ВГС є гемоконтактний; можливий вертикальний механізм передачі. До запровадження тестування крові на наявність HCV найбільше епідеміологічне значення мало переливання крові та її компонентів. Нині найактуальнішим є інфікування при вживанні парентеральних наркотичних речовин (у 87,5% споживачів ін'єкційних наркотиків виявляють антитіла проти HCV, частіше 3a генотипу), а також через маніпуляції в лікувальних закладах (операції, втручання, стоматологічні процедури тощо). Передавання збудника при гетеро- і гомосексуальних контактах, від інфікованої матері до новонародженого може мати місце, але реалізується значно рідше, ніж, наприклад, при вірусному гепатиті В (ВГВ). Так, ризик інфікування дитини серопозитивною жінкою в середньому становить 2% та зростає до 7% за наявності в крові вагітної РНК HCV. Якщо жінка під час вагітності продовжує споживати ін'єкційні наркотичні речовини, ризик інфікування дитини зростає до 10%, при ко-інфекції з ВІЛ — до 20%. Групами ризику також є хворі, які страждають на гемофілію, та ті, що перебувають на гемодіалізі.

Дані щодо стійкості вірусу в навколишньому середовищі обмежені. На відміну від ВГВ, забруднення навколишніх предметів кров'ю не є вагомим фактором ризику передачі інфекції, за винятком відділень гемодіалізу. Середній відсоток сероконверсії (поява антитіл проти HCV) після випадкової трансшкірної експозиції від інфікованого джерела становить у середньому 1,8%, до того ж у більшості випадків передавання здійснювалось через порожнисті голки. Не було задокументовано випадків передачі вірусу через непошкоджені шкіру та слизові оболонки.

Природна сприйнятливість людей до HCV висока. Антитіла, що їх виявляють у організмі інфікованої людини, не мають захисних властивостей, їх наявність не захищає від повторного інфікування HCV як гомологічного, так і іншого штаму.

Гострий ВГС характеризується: чітким контактом з інфекцією та позитивною РНК HCV за 6 міс, або значним зростанням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові, або сероконверсією, при якій протівірусні антитіла та/або РНК HCV відсутні в першому і наявні в другому зразку.

Хронічний ВГС – безперервне захворювання на ВГС поза гострою фазою.

II. Загальна частина

III. Основна частина

3.1. Для установ, що надають первинну медичну допомогу

3.1.1. Профілактика

Обґрунтування:

Доведено, що знання пацієнтом свого вірусного статусу уповільнює прогресування ВГС; рання діагностика дає можливість своєчасно розпочати лікування.

Застосування бар'єрних контрацептивів, засобів разового використання (шприци, голки тощо), засобів індивідуального захисту (рукавички) запобігає інфікуванню ВГС.

Існує низький ризик передачі інфекції від інфікованих HCV членам їх сімей, близьким або статевим партнерам.

Необхідні дії лікаря:

Проводити роз'яснювальну роботу щодо профілактики захворювання на вірусні гепатити серед громади; рекомендувати щеплення проти ВГА, ВГВ.

Роз'яснювати пацієнтам суть первинної та вторинної профілактики (див. 4.1).

Оцінювати належність кожного пацієнта до груп ризику щодо розвитку ВГС (див. 4.2).

Кожного пацієнта розглядати як потенційно інфікованого HCV (користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами, не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин у навколишнє середовище).

3.1.2. Організація діагностично-лікувального процесу

Обґрунтування:

Доведено, що вдосконалення допомоги пацієнтам з ВГС можливе завдяки мультидисциплінарній інтеграції.

Доведено, що в немовлят існують особливості, пов'язані з перинатальним ризиком інфікування від інфікованої матері, особливостями імунної відповіді у дітей раннього віку та грудним вигодовуванням (див. 4.4).

Доведено, що виключно клінічна оцінка тяжкості захворювання пацієнтів має тенденцію до недооцінювання тяжкості змін у печінці. Біохімічні маркери можуть використовуватися як альтернатива біопсії печінки для діагностування цирозу або прямого скринінгу ускладнень фіброзу.

Необхідні дії лікаря:

Пацієнтам, які мають скарги на загальну втомлюваність, зниження працездатності, проводити анкетування (див. Додаток 1). У разі позитивного результату анкетування направляти на попередню діагностику (див. Додаток 4).

Пацієнтів з груп ризику (див. 4.2) один раз на рік направляти на попередню діагностику.

Направляти пацієнтів з позитивним результатом попередньої діагностики протягом 7 днів до інфекціоніста.

Направляти пацієнтів до суміжних спеціалістів за наявності у пацієнта з ВГС факторів, що обтяжують перебіг хвороби (див. 4.5).

Обстежувати немовлят, народжених від HCV- та/чи ВІЛ-позитивних матерів, відповідно до алгоритму обстеження немовлят (див. Додаток 5).

Сприяти виконанню призначень та рекомендацій інфекціоніста для дітей, у яких визначається РНК HCV.

Клінічне ведення дітей, інфікованих HCV, проводити разом з педіатричною службою.

Оцінюючи тяжкість захворювання, спиратися на оцінку стану печінки та позапечінкові прояви.

3.1.3. Лікування

3.1.3.А. Лікування гострого ВГС

Обґрунтування:

Нині доведено неефективність превентивного лікування; відкладене лікування ВГС на 3–6 міс не знижує відповідь на лікування, а відкладене вже на 1 рік – знижує.

Лікування призначається інфекціоністом відповідно до пункту 4.6.

Необхідні дії лікаря:

Сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій інфекціоніста.

Сприяти здійсненню інфекціоністом клінічного моніторингу пацієнтів з гострим ВГС протягом 3 міс після встановлення діагнозу; обстеженню на РНК HCV через 3 міс після встановлення діагнозу гострого ВГС. У разі виявлення РНК HCV пацієнта направити до інфекціоніста.

3.1.3.Б. Лікування хронічного ВГС

Пацієнти з хронічним ВГС підлягають оцінці протівірусного та симптоматичного лікування.

Протівірусне лікування хронічного ВГС призначається інфекціоністом.

Лікування жінкам призначається після виключення вагітності.

Пацієнти під час лікування потребують оцінки стану та виявлення побічних реакцій, а також факторів, що впливають на ефективність протівірусного лікування (див. табл. 6).

Необхідні дії лікаря:

Сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціаліста.

Інформувати пацієнта, що ефективність лікування залежить від дотримання призначень, а також факторів, що обтяжують лікування.

Інформувати пацієнта про негативний вплив протівірусного лікування на розвиток плода. Рекомендувати під час лікування та впродовж 6 міс після нього дотримуватися подвійної контрацепції — застосування чоловічими презервативів та оральних контрацептивів жінками.

Пацієнтам, у яких виникли побічні реакції під час протівірусного лікування, надавати рекомендації відповідно до наведеного переліку побічних реакцій (див. табл. 7).

Під час лікування проводити моніторинг психічного статусу пацієнтів, у яких до того мали місце психічні розлади; направляти до психіатра за наявності психічних розладів.

Перед початком, під час та після лікування всіх пацієнтів потрібно обстежувати щодо депресії.

Роз'яснювати пацієнтам, що важливо продовжувати відвідувати ЗОЗ з метою контролю їх стану здоров'я та корекції лікування.

Проводити моніторинг стану пацієнтів з нирковою недостатністю під час протівірусного лікування.

3.1.3.В. Лікування запущених стадій ВГС

Обґрунтування:

Доведено, що пізня діагностика та, відповідно, пізній початок лікування хронічного ВГС призводить до запущеного ВГС, ознаками якого є ГЦК та цироз. Лікування пацієнтів із запущеним ВГС має свої особливості (див. 4.6.5).

Рання діагностика ГЦК можлива, якщо проводити УЗД печінки раз на 6 міс та визначати рівень α -фетопротеїну раз на рік.

Необхідні дії лікаря:

Сприяти виконанню призначень інфекціоніста.

Проводити моніторинг клінічного стану пацієнтів, які отримують протівірусне лікування; відстежувати побічні реакції фармакотерапії у встановленому порядку.

3.1.4. Харчування, підтримувальна терапія та додаткові методи лікування

Обґрунтування:

Доведено, що одужання пацієнтів залежить від того, який спосіб життя вони ведуть, наприклад, надлишкова вага та неповноцінне харчування знижують шанси на одужання. З іншого боку, протівірусне лікування знижує стійкість до фізичного навантаження, а застосування додаткових лікарських засобів може призвести до негативних наслідків.

Необхідні дії лікаря:

Консультувати пацієнтів щодо адекватного харчування, фізичного навантаження та необхідності підтримання нормальної маси тіла.

Пацієнтів з цирозом печінки стадій В, С за Чайлд-П'ю (Child-Pugh) направляти на консультацію до дієтолога.

Застерігати пацієнтів щодо певних загроз, пов'язаних із застосуванням додаткових лікарських засобів.

3.2. Для установ, що надають вторинну неінфекційну медичну допомогу

3.2.1. Профілактика

Обґрунтування:

Застосування бар'єрних контрацептивів, засобів разового використання (шприци, голки тощо), засобів індивідуального захисту (рукавички) запобігає інфікуванню ВГС.

Необхідні дії лікаря:

Кожного пацієнта розглядати як потенційно інфікованого (користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами, не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин у навколишнє середовище).

3.2.2. Організація лікувального процесу

Необхідні дії лікаря:

Консультувати пацієнтів з ВГС, які звертаються за направленнями від сімейного лікаря чи спеціаліста.

3.2.3. Особливості ВГС у дітей

Обґрунтування:

У немовлят існують особливості, що пов'язані з перинатальним ризиком інфікування від інфікованої матері, особливостями імунної відповіді у дітей раннього віку та грудним вигодовуванням (див. 4.4).

Необхідні дії лікаря:

Акушерам-гінекологам дотримуватися ведення вагітності за відповідним протоколом.

Педіатрам раз на півроку проводити обстеження дітей (старше 12 міс), у яких визначається РНК HCV, або за направленням сімейного лікаря чи спеціаліста.

3.2.4. Харчування, підтримувальна терапія та додаткові методи лікування

Обґрунтування:

Одужання пацієнтів багато в чому залежить від того, який спосіб життя вони ведуть. Наприклад, надлишкова вага та неповноцінне харчування знижують шанси на одужання. З іншого боку, протівірусне лікування знижує стійкість до фізичного навантаження, а застосування додаткових лікарських засобів може призвести до негативних наслідків.

Необхідні дії лікаря:

Консультувати пацієнтів щодо адекватного харчування, фізичних навантажень та необхідності підтримання нормальної маси тіла, щодо певних загроз, пов'язаних із застосуванням додаткових лікарських засобів (див. 4.7).

3.3. Для установ, що надають вторинну інфекційну медичну допомогу

3.3.1. Організація діагностично-лікувального процесу

Обґрунтування:

Доведено, що вдосконалення допомоги пацієнтам з ВГС можливе завдяки мультидисциплінарній інтеграції.

Організація своєчасної діагностики ВГС та адекватного специфічного протівірусного лікування є вирішальними факторами одужання та запобігання розвитку ускладнень. Інформування та навчання пацієнтів є одним із засобів припинення подальшого поширення HCV.

Необхідні дії лікаря:

Співпрацювати із сімейним лікарем пацієнта.

Призначати обстеження та лікування пацієнта відповідно до вимог цього протоколу, що заснований на сучасних наукових доказах.

3.3.2. Діагностика

Обґрунтування:

Доведено, що своєчасна діагностика захворювання дає змогу розпочати лікування в строки, що максимально сприяють одужанню.

Доведено, що виключно клінічна оцінка тяжкості захворювання пацієнтів має тенденцію до недооцінювання тяжкості змін у печінці.

Біохімічні маркери фіброзу та фіброеластографія можуть використовуватися як альтернатива біопсії печінки.

Необхідні дії лікаря:

Обов'язкові:

Проведення подальшої діагностики та диференційної діагностики у пацієнтів з позитивними результатами попередньої діагностики.

Оцінюючи тяжкість стану пацієнта, спиратися на оцінку стану печінки та позапечінкові прояви.

Направляти пацієнта на обстеження: АЛТ, α -фетопро-теїн, фібротест; у разі необхідності використовувати додаткові методи обстеження.

Встановлювати діагноз відповідно до пункту 4.3.

Забезпечити передачу інформації сімейному лікарю про пацієнтів, які консультувались з приводу ВГС.

Бажани:

Направляти пацієнта на проведення фіброеластографії.

3.3.3. Вторинна профілактика

Обґрунтування:

Доведено, що знання пацієнтом свого вірусного статусу уповільнює прогресування ВГС; рання діагностика дає можливість своєчасно розпочати лікування.

Застосування бар'єрних контрацептивів, засобів разового використання (шприци, голки тощо), засобів індивідуального захисту (рукавички) запобігає інфікуванню ВГС.

Існує низький ризик передачі інфекції від інфікованих HCV до членів їх сімей, близьких або статевих партнерів.

Необхідні дії лікаря:

Проводити роз'яснювальну роботу щодо вторинної профілактики захворювання на вірусні гепатити; рекомендувати щеплення проти ВГА, ВГВ (див. 4.1).

Кожного пацієнта розглядати як потенційно інфікованого (користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами, не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин у навколишнє середовище).

3.3.4. Особливості ВГС у дітей

Обґрунтування:

У немовлят існують особливості інфікування, що пов'язані з перинатальним ризиком інфікування від інфікованої матері, особливостями імунної відповіді у дітей раннього віку та грудним вигодовуванням (див. 4.4).

Необхідні дії лікаря:

Обстежувати немовлят, народжених від HCV- та/чи ВІЛ-позитивних матерів відповідно до алгоритму обстеження немовлят (див. Додаток 5).

Проводити огляд РНК-HCV-позитивних дітей кожні 6 міс.

Проводити моніторинг HCV-позитивних дітей з метою виявлення тих, хто має підвищений ризик прогресування фіброзу печінки та можуть потребувати противірусного лікування (проводити моніторинг спільно із сімейним лікарем та педіатром).

3.3.5. Лікування ВГС

Обґрунтування:

Не доведено ефективності превентивного лікування ВГС.

Доведено, що після інфікування впродовж 3 міс >30% осіб одужують.

Лікування проводиться противірусними препаратами відповідно до генотипу вірусу та супутньої патології у пацієнта.

При гострому ВГС противірусне лікування матиме максимальний ефект, якщо розпочати його з 3-го по 6-й місяць після інфікування.

Доведено, що існують модифіковані та немодифіковані фактори, що впливають на перебіг хвороби (див. 4.5).

Активність АЛТ не є показником тяжкості стану печінки при ВГС.

Особам з ВГС рекомендовані щеплення проти ВГА та ВГВ.

Противірусне лікування протипоказане вагітним.

Існують фактори, що впливають на противірусне лікування (див. табл. 5).

Противірусне лікування супроводжується побічними реакціями.

Існують оптимальні терміни та схеми лікування пацієнтів у залежності від генотипу вірусу, відповіді на лікування (див. 4.6 та Додатки 6–9).

Необхідні дії лікаря:

Володіти інформацією про тих, хто проходить обстеження на ВГС.

Проводити клінічний моніторинг пацієнтів з гострим ВГС протягом 3 міс після встановлення діагнозу.

Призначити обстеження на РНК HCV на початку 4-го місяця після встановлення діагнозу гострого ВГС.

Пацієнтам, у яких протягом 3 міс після інфікування не відбулось кліренсу вірусу HCV:

- визначити генотип вірусу;
- призначати основну схему лікування відповідно до пункту 4.6;
- при потребі розглядати застосування додаткових лікарських засобів.

Інформувати пацієнтів про залежність перебігу хвороби від модифікованих та немодифікованих факторів (див. 4.5).

Проводити моніторинг активності АЛТ кожні 3 міс.

Пропонувати пацієнтам з ВГС щеплення проти ВГА та ВГВ.

Рекомендувати пацієнтам під час противірусного лікування та впродовж 6 міс після нього дотримуватися подвійної контрацепції (презервативи та оральні контрацептиви).

Проводити моніторинг під час противірусного лікування психічного статусу пацієнта, який до того мав психічні розлади; направляти до психіатра за наявності психічних розладів.

Обстежувати всіх пацієнтів на предмет депресії перед початком, під час та після лікування.

Роз'яснювати пацієнтам важливість продовження відвідування ЗОЗ з метою контролю їх стану здоров'я та корекції лікування.

Проводити моніторинг стану пацієнтів з нирковою недостатністю.

3.3.5.1. Лікування запущеної інфекції

Обґрунтування:

Доведено, що наслідком хронічного ВГС може бути ГЦК та цироз печінки.

УЗД печінки раз на 6 міс підвищує імовірність своєчасного виявлення ГЦК. Скринінговим маркером ГЦК є також α -фетопротеїн.

Лікування пацієнтів з цирозом не менш токсичне, ніж пацієнтів без цирозу.

Необхідні дії лікаря:

Проводити відбір кандидатів на консервативне та оперативне лікування.

Проводити УЗД печінки раз на 6 міс та визначення рівня α -фетопротеїну — раз на рік.

При розвитку ГЦК вести пацієнта разом з онкологом.

Кандидатів на трансплантацію печінки направляти на консультацію трансплантолога.

3.3.5.2. Особливості лікування пацієнтів у ситуаціях, коли негільований інтерферон протипоказаний

Для лікування пацієнтів з гематологічними змінами (нейтропенія, тромбоцитопенія як наслідок лікування ВГС), онкогематологічною патологією, вагітністю, дітей перших років життя доцільно розглянути використання негільованого α -інтерферону (α -ІФН).

3.3.6. Харчування, підтримувальна терапія та додаткові методи лікування**Обґрунтування:**

Одужання пацієнтів багато в чому залежить від того, який спосіб життя вони ведуть. Наприклад, надлишкова вага та неповноцінне харчування знижують шанси на одужання. З іншого боку, протівірусне лікування знижує стійкість до фізичного навантаження, а застосування додаткових лікарських засобів може призвести до негативних наслідків.

Необхідні дії лікаря:

Консультувати пацієнтів щодо адекватного харчування; фізичних навантажень та необхідності підтримання нормальної маси тіла (див. 4.7).

Пацієнтам із запущеною хворобою печінки призначати відповідну нутритивну підтримку.

Інформувати пацієнтів про певні загрози, пов'язані із застосуванням додаткових лікарських засобів.

IV. Опис етапів медичної допомоги**4.1. Первинна та вторинна профілактика інфікування ВГС**

Первинна профілактика спрямована на запобігання інфікуванню особи, а в разі інфікування — на своєчасну діагностику і початок лікування, що є запорукою одужання. Первинна профілактика інфікування полягає в обізнаності населення щодо проблеми ВГС та дотримання певної поведінки. Така поведінка передбачає: утримання від контактів з рідинами організму іншої людини (кров, міжтканинна рідина, сперма); треба практикувати безпечний секс (застосовувати бар'єрні контрацептиви — презервативи), користуватися засобами разового (шприци, голки, крапельні системи, гінекологічні оглядові дзеркала тощо) та індивідуального (зубні щітки, леза для гоління, контактні лінзи) призначення, засобами індивідуального захисту (рукавички, окуляри, фартухи тощо), стерильним інструментом багаторазового призначення (манікюрний, стоматологічний, хірургічний, лабораторний інструмент, інструмент для пірсингу й татуажу тощо); працівникам, які мають контакт з рідинами та тканинами організму, не допускати забруднення навколишнього середовища останніми та користуватися засобами індивідуального захисту.

Особам, які мали (або не виключають) контакт з рідинами організму іншої людини, звертатися до сімейного лікаря з приводу своєчасної діагностики захворювання, оскільки чим раніше буде встановлений діагноз, тим швидше можна буде прийняти рішення стосовно

лікування (якщо воно буде потрібно та не матиме протипоказань) і тим більші шанси одужати.

Вторинна профілактика спрямована на запобігання поширенню вірусу в навколишнє середовище інфікованою особою та зменшення тяжкості перебігу хвороби шляхом модифікації способу життя і проведення щеплень проти ВГА та ВГВ.

Суть вторинної профілактики: інфікована особа має усвідомлювати суть свого захворювання (етіологія, шлях передачі вірусу, наслідки хвороби для організму) і, як сумлінний член суспільства, поводити себе безпечно по відношенню до інших людей, пам'ятаючи про те, що саме вона може інфікувати іншого.

Згідно з чинним законодавством, інфікована особа несе відповідальність за поширення інфекції серед інших.

Інфіковані особи повинні не брати участь у програмах донорства (крові, органів, сперми тощо); не працювати на роботах, що передбачають контакт з рідинами організму (хірургічні, акушерсько-гінекологічні, стоматологічні, лабораторні маніпуляції; маніпуляції в салонах пірсингу й татуажу тощо); не користуватися спільними засобами для ін'єкцій; не практикувати небезпечний секс (без застосування бар'єрних контрацептивів — презервативів).

Інфіковані НСВ породіллі мають забезпечити можливість обстеження своєї новонародженої дитини в строк, зазначений лікарем.

Інфікованим особам рекомендовано щепитися від ВГА та ВГВ, оскільки ко-інфекція з ВГА та/чи ВГВ значно обтяжує перебіг хвороби і зменшує шанси на одужання.

Немає доказів можливості інфікування немовлят (діти до 18 міс) через грудне молоко інфікованих матерів-годувальниць.

4.2. Групи ризику, що підлягають обстеженню на ВГС

1. Реципієнти крові/тканин.
2. Пацієнти на гемодіалізі.
3. Медичні працівники, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушери-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри та ін.), а також працівники служб надзвичайних ситуацій у разі поранення гострими інструментами або потрапляння на слизові оболонки крові, що інфікована НСВ.
4. Пацієнти з підвищеною активністю АЛТ нез'ясованої етіології.
5. Особи, які споживали/споживають ін'єкційні наркотики.
6. Особи, які є ВІЛ-позитивними.
7. Особи, які перебували в закладах позбавлення волі.
8. Діти, мати яких інфікована НСВ.
9. Особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГС є поширеним, а інфекційний контроль — низьким.
10. Особи, у яких є татування або пірсинг.
11. Особи, які мали статевого партнера/побутові контакти з особою, що інфікована НСВ.

4.3. Діагностика**4.3.1. Попередня діагностика (ІФА та ПЛР)**

Первинна діагностика має на меті встановлення інфікованості пацієнта.

Попередня діагностика має дати відповідь на два запитання:

а) Чи є на даний час у пацієнта антитіла до НСВ?

Треба пам'ятати, що антитіла до вірусу можуть не вироблятися, особливо коли імунітет особи пригнічений.

Антитіла до HCV можуть виявлятися протягом певного часу в крові неінфікованих немовлят (материнські антитіла, що з часом зникнуть).

Особи з позитивним результатом тесту на антитіла до HCV і повторно негативною РНК ВГС не потребують подальшого активного ведення ВГС.

б) Чи визначається РНК HCV у крові пацієнта?

Для виявлення РНК HCV необхідно проводити тестування нуклеїновими кислотами, що є достатньо чутливим для виявлення 50–100 МО/мл вірусу.

РНК HCV може бути виявлена вже на 1–2-му тижнях після інфікування, в той час як антитіла можуть бути виявлені на 7–8-му тижнях після інфікування.

Після гострого перебігу інфекції результат виявлення РНК HCV може коливатися між позитивними та негативним значеннями впродовж кількох місяців. Результати зразків, що відібрані у даний період, можуть бути хибними. В особи, що позитивна на антитіла до HCV, але негативна на РНК HCV, необхідно провести аналіз другого зразка для підтвердження попереднього діагнозу, особливо коли в більшості випадків дата інфікування невідома.

Особи з позитивним результатом тесту на антитіла до HCV і повторно негативною РНК HCV не потребують подальшого активного ведення ВГС.

Медичних працівників, які контактували з кров'ю пацієнта, хворого на ВГС, обстежувати на РНК HCV на 6-, 12- та 24-му тижнях з обстеженням на антитіла до HCV на 12- та 24-му тижнях.

Пацієнта з позитивним результатом необхідно направити на консультацію до інфекціоніста з метою уточнення діагнозу, генотипування вірусу, встановлення ступеня тяжкості захворювання, ураження печінки, забезпечення додаткових методів обстеження, диференційної діагностики, призначення лікування.

4.3.2. Генотипи HCV

Генотип HCV визначається методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Генотипування HCV має проводитися у випадку, коли розглядається питання призначення противірусної терапії.

4.3.3. Ступені тяжкості ураження печінки

Основний компонент визначення тяжкості перебігу хронічного гепатиту — це гістологічна оцінка, що ґрунтується на ступені вираженості некрозу і запального процесу в печінці. На основі гістологічних досліджень пунктів печінки можна також оцінити стадії більш значного ураження печінки — фіброзу і цирозу.

Рекомендованою є інтерпретація результатів гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки за шкалою оцінок METAVIR як найбільш інформативної та об'єктивної, що дає змогу окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки (табл. 1).

Шкала METAVIR побудована на окремі оцінці запально-некротичних (A — активність) та інших змін, що характеризують стадії фіброзу (F). Відповідно до неї результати гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки оцінюють наступним чином:

1. Оцінка активності гепатиту:

- A 0 — відсутня гістологічна активність;
- A 1 — мінімальна активність;
- A 2 — помірна активність;
- A 3 — значна активність.

2. Оцінка стадії фіброзу печінки:

- F 0 — фіброз відсутній;
- F 1 — портальний фіброз без септ (мінімальний);
- F 2 — портальний фіброз із поодинокими септами (помірний);
- F 3 — численні септи без цирозу (значний);
- F 4 — цироз (з градацією його активності).

Ступені фіброзу печінки

Достатньо простими і водночас досить точними є критерії печінкової недостатності та стадії цирозу печінки, що наведені у класифікації Чайлд-П'ю (Child-Pugh), на основі клінічних ознак та лабораторних показників (табл. 2).

Інтерпретація результатів оцінки:

- клас A: 5–6 балів (компенсований цироз);
- клас B: 7–9 балів (субкомпенсований цироз);
- клас C: 10–15 балів (декомпенсований цироз).

4.4. Особливості ВГС у дітей

Ризик розвитку цирозу печінки у дітей збільшується з віком. Дітей, народжених від матерів, у яких визначається РНК HCV, необхідно обстежити методом ІФА до HCV на 12-му місяці життя. Якщо результат потрібен раніше, можна обстежувати на РНК

Таблиця 1. Система оцінок активності запалення та фіброзу печінки за шкалою METAVIR

Показники активності (A)		Лобулярне запалення		
		Відсутнє 0	Помірне 1	Тяжке 2
Часточкові сходинок-подібні некрози	Відсутні 0	A 0	A 1	A 2
	Мінімальні 1	A 1	A 1	A 2
	Помірні 2	A 2	A 2	A 3
	Тяжкі 3	A 3	A 3	A 3
Показники фіброзу (F)	Гістоморфологічні зміни			
F 0	Відсутність портального фіброзу			
F 1	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 2	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 3	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу			
F 4	Цироз			

Таблиця 2. Шкала Чайлд-П'ю для визначення класу (стадії) цирозу печінки

Клінічні та біохімічні параметри	Оцінка у балах		
	1	2	3
Білірубін (мкмоль/л)	<34	34–50	>50
Альбумін (г/л)	>35	28–35	<28
Асцит	Відсутній	Помірний	Значний / рефрактерний
Енцефалопатія	Відсутня	Помірна (стадії I–II)	Тяжка (стадії III–IV)
Протромбіновий індекс (у %) або протромбіновий час, МНО	>60 <1,70	40–60 1,71–2,20	<40 >2,20

HCV після 2-го місяця життя; в разі негативного результату обстеження повторити після 12-го місяця життя. У разі позитивного результату проводити обстеження на РНК HCV. Обстеженню на РНК HCV підлягають діти, народжені від матерів з ко-інфекцією ВІЛ.

Позитивний результат тесту на РНК HCV треба підтверджувати додатковим тестуванням на РНК HCV.

Ризик передачі інфекції дитині від матері, у якій визначається РНК HCV (внутрішньоутробно або під час пологів), становить приблизно 5%, а у випадку ко-інфекції з ВІЛ ризик вдвічі вищий; ризик інфікування дитини не залежить від шляху народження чи вигодовування. Тому ведення вагітних, у яких визначається РНК HCV, не має відрізнятися від ведення інших вагітних; грудне вигодовування не протипоказане.

Неінфіковані немовлята стають ІФА-негативними щодо HCV в період з 6-го по 20-й місяць після народження (близько 80% стають негативні до 1-го року життя). Немовлята, народжені від жінок ІФА-позитивних і РНК-негативних щодо HCV, не потребують обстеження на ВГС.

У деяких інфікованих немовлят не виявляється РНК HCV до 12-го місяця життя та навіть довше.

Ризик розвитку цирозу у дітей <5%; з віком відсоток збільшується.

Існує потенційна загроза порушення ендокринних функцій унаслідок використання Пег-ІФН для лікування дітей. Комбіноване лікування Пег-ІФН+рибавірин дає стійку вірусологічну відповідь (СВВ) у 50–60% випадків.

Клінічне ведення дітей, хворих на ВГС, має здійснюватися разом із педіатром.

Алгоритм обстеження немовлят зазначено в Додатку 5.

4.5. Фактори, що обтяжують перебіг хвороби

Доведено, що такі фактори, як вік, стать, етнічне походження впливають на перебіг захворювання.

Існують фактори, модифікація яких можлива. Прискорювати прогресування ВГС можуть тютюнопаління та вживання алкоголю, навіть помірно, а також надмірна вага.

Ко-інфекція з ВІЛ обтяжує перебіг хвороби.

Ко-інфекція з ВГВ чи ВГА в анамнезі обтяжують перебіг ВГС.

Доведено, що пацієнти з хронічним ВГС можуть мати підвищені показники заліза (ППЗ), але немає єдиної думки з приводу того, чи це чинить вплив на захворювання. Сатурація сироватки феритином та трансферином збільшена у 20–60% пацієнтів і корелює з активністю АЛТ. Кровополювання окремим пацієнтам з маркерами ППЗ до початку монотерапії ІФН може покращити стійку СВВ. Пацієнти із суттєво ППЗ потребують подальшого обстеження з метою виключення станів, що призводять до перевантаження залізом.

4.6. Лікування

4.6.1. Показання до противірусної терапії ВГС:

- Наявність маркерів реплікації вірусу (РНК HCV).
- Виразений фіброз ($\geq F2$ згідно з METAVIR) та наявність некрозоzapальних змін у тканині печінки незалежно від активності трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим.
- Відсутність аутоімунних, неврологічних, психічних захворювань та некомпенсованих хвороб внутрішніх органів.

4. Лікування дорослих призначається в залежності від генотипу HCV, ступеня ураження печінки, факторів, що обтяжують перебіг хвороби, та факторів, що впливають на противірусне лікування; відповіді на лікування та побічних реакцій, що можуть виникнути під час лікування та з урахуванням строків лікування — див. 4.5; табл. 3, 6, 7; Додатки 6–9.

5. Лікування дітей призначається відповідно до ступеня тяжкості захворювання та генотипу вірусу (див. табл. 4).

Лікування дітей з генотипом 1 HCV з використанням додаткових лікарських засобів слід розглядати тільки в контексті клінічних випробувань.

4.6.2. Термінологія, що використовується для позначення вірусологічної відповіді

Велике прогностичне значення в лікуванні вірусних гепатитів має відповідь організму пацієнта на противірусне лікування. Практичне значення має рівень РНК HCV у певні терміни після початку лікування в залежності від генотипу збудника. Для зручності інфекціоністи використовують певну термінологію (див. табл. 5)

4.6.3. Фактори, що впливають на противірусне лікування

Відповідь пацієнта на противірусне лікування ВГС залежить від певних факторів. Лікарі мають інформувати пацієнтів про такий вплив (табл. 6).

4.6.4. Побічні реакції противірусного лікування ВГС

Противірусне лікування ВГС може супроводжуватися побічними реакціями. Лікарі мають відслідковувати такі реакції та оцінювати можливість подальшого лікування. Рекомендації щодо корекції деяких побічних реакцій наводяться в табл. 7.

4.6.5. Лікування запущеної інфекції

Доведено, що наслідком хронічного ВГС може бути ГЦК та цироз печінки; інколи потрібна трансплантація печінки. Якщо має місце трансплантація печінки, ГЦК чи цироз, то ми говоримо про запущену інфекцію.

Пацієнти з цирозом печінки, які отримують ІФН, мають значно менший ризик захворюти на ГЦК. Лікування Пег-ІФН+рибавірином пацієнтів із цирозом печінки не є токсичнішим, ніж пацієнтів без цирозу, хоча й менш ефективне.

Таблиця 3. Строки лікування дорослих з ВГС

Генотип HCV	Тривалість лікування (тиж)	
	Мінімально	Максимально
1	24	48
2, 3	12	24
4, 5, 6	–	48

Таблиця 4. Лікування дітей відповідно до тяжкості захворювання та генотипу HCV

Ступінь тяжкості	Генотип HCV					
	1	2	3	4	5	6
Легкий	Зважити ризики лікування	Лікування		Зважити ризики лікування		
Помірний	Лікування					
Тяжкий						

Таблиця 5. Термінологія, що пов'язана з вірусологічною відповіддю

Термін	Визначення
Швидка вірусологічна відповідь	Рівень РНК HCV, що не визначається на 4-му тижні терапії
Рання вірусологічна відповідь	Зниження рівня РНК HCV на 12-му тижні лікування більше ніж на 2 log10
Вірусологічна відповідь у кінці лікування	Рівень РНК HCV, що не визначається в кінці лікування
Стійка вірусологічна відповідь	Рівень РНК HCV, що не визначається через 24 тиж після початку лікування
Нульова відповідь	Зниження рівня РНК HCV на 12-му тижні лікування менше ніж на 2 log10 в порівнянні з початковим рівнем
Часткова відповідь	Зниження рівня РНК HCV більше ніж на 2 log10 від початкового рівня на 12-му тижні лікування, але водночас такий його рівень, що визначається
Вірусологічний прорив	Повторна поява РНК HCV упродовж лікування, в той час коли був досягнутий рівень РНК HCV, що не визначався
Рецидив	Повторна поява РНК HCV у разі, коли після закінчення лікування було досягнуто такого рівня РНК HCV, що не визначався

Пацієнтам з ВГС та одночасною операбельною ГЦК та/чи асоційованою хворобою печінки пропонувати трансплантацію печінки. Показники виживання ВГС-позитивних та ВГС-негативних пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки, еквівалентні. Деякі пацієнти в післятрансплантаційний період (у випадках рецидиву) потребують противірусного лікування. Після трансплантації противірусна терапія переноситься погано, але безпечна з точки зору відторгнення трансплантату.

Таблиця 6. Фактори, що впливають на противірусне лікування ВГС

Фактор	Вплив
Вік старше 40 років	Ефективність лікування погіршується
Чоловіча стать	
Вага тіла понад 75 кг	
Етнічне походження	
Кількість спожитого алкоголю	Ефективність лікування обтяжується. Призначається тільки лікування Пег-ІФН
Ниркова недостатність	
Пацієнти з психічними розладами	У відповідь на лікування можуть спостерігатися погіршення психічного стану

УЗД печінки раз на 6 міс діє змогу своєчасно виявити ГЦК. Скринінговим маркером ГЦК є також α -фетопротеїн.

4.7. Харчування та додаткові методи лікування

Неадекватне харчування чинить негативний вплив на нутритивний статус, якість життя та виживання. Пацієнти із запущеними формами хвороби повинні отримувати нутритивну підтримку. Водночас, надлишкова вага (ІМТ>25) пов'язана зі стеатозом печінки, призводить до тяжкої форми фіброзу. З іншого боку, зменшення маси тіла слід рекомендувати в тому разі, коли пацієнт стабільний з точки зору ведення ВГС, не отримує противірусну терапію при ВГС.

Пацієнти, які отримують противірусне лікування, мають знижену стійкість до фізичних навантажень. Тому таким пацієнтам показане легке та помірне фізичне навантаження.

Прийом пацієнтом інших лікарських засобів (що не показані для лікування ВГС) під час противірусного

Таблиця 7. Передбачувані побічні реакції противірусного лікування ВГС

Реакція	Рекомендації
Грипоподібні реакції	Приймати парацетамол, вживати достатньо рідини, ін'єкції інтерферону у вихідні дні
Анемія та нейтропенія	Призначення гранулоцитарного колонієстимулювального фактора має розглядатися окремо у кожного пацієнта, в якого розвинулася значна нейтропенія під час лікування хронічного ВГС Пег-ІФН+рибавірином, щоб запобігти відміні або зниженню дози Пег-ІФН. Необхідно розглядати можливість призначення еритропоєтину у пацієнтів з хронічним ВГС, які приймають Пег-інтерферон+рибавірин і в яких розвинулася анемія, щоб запобігти відміні або зниженню дози рибавірину. У пацієнтів, які отримували додаткові лікарські засоби в поєднанні з Пег-ІФН+рибавірином, слід розглянути зниження дози рибавірину в якості альтернативи до додавання еритропоєтину для контролю анемії
Депресія	Перед початком, під час та після лікування всіх пацієнтів потрібно обстежувати на предмет депресії
Дерматити	Усі пацієнти повинні бути поінформовані щодо відповідної гігієни шкіри та її зволоження, утримання від перебування на сонці, зміни місць ін'єкцій; за потреби – використання топічних стероїдів
Дисфункція щитоподібної залози	Базовий моніторинг функції (ТТГ, вільний T_3 , вільний T_4) щитоподібної залози має проводитися перед початком терапії, на 12-му тижні лікування та у будь-який час, коли виникає підозра щодо дисфункції щитоподібної залози
Диспное	Пацієнти, які лікуються Пег-ІФН+рибавірином і у яких спостерігається диспное, що не пов'язане з анемією, мають негайно пройти медичне обстеження з метою виявлення пневмокардіальних захворювань
Ретинопатія	Офтальмологом мають бути оглянуті пацієнти з гіпертонією та діабетом (перед початком терапії), будь-який пацієнт, що скаржиться на порушення зору протягом лікування Пег-ІФН+рибавірином
Алопеція	Пацієнтам необхідно повідомити, що після припинення лікування волосся знову відросте
Безсоння, втома, зниження концентрації, хвороби ротової порожнини, зміна смаку, нудота, симптоми абстиненції, анальний/ректальний дискомфорт	Проінформувати пацієнта про можливість розвитку під час лікування таких побічних ефектів, як безсоння, втома, зниження концентрації, хвороби порожнини рота, зміна смаку, нудота, симптоми абстиненції, анальний/ректальний дискомфорт. Надавати пацієнтам консультації з приводу симптоматичного лікування відповідних станів

лікування ВГС може спричинити погіршення стану. Лікарі мають застерігати пацієнтів з ВГС щодо прийому додаткових лікарських засобів.

VII. Список літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. «Вірусний гепатит С», 2013.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 року № 33 «Про затвердження нормативів та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 року за № 661/20974.
4. Наказ МОЗ України від 23.02.2012 року № 132 «Про затвердження Примірного табеля оснащення лікувально-профілактичних підрозділів закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну (медико-санітарну) допомогу».
5. Наказ МОЗ України від 29.03.2013 року № 251 «Про затвердження п'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
6. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 року № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 року № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».

8. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 року № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».

9. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 року № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».

10. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 року за № 2001/22313.

11. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10.10.2011 року за № 1159/19897.

12. Наказ МОЗ України від 19.08.2005 року № 415 «Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 22.11.2005 року за № 1404/11684.

13. Наказ МОЗ України від 21.12.2010 року № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 14.03.2011 року за № 319/19057.

VIII. Додатки

Додаток 1

до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Анкета скрінінгового опитування пацієнта

Шановний пацієнт, у зв'язку з тим, що вірусний гепатит С має тяжкі наслідки для здоров'я людини і важко виявляється, МОЗ України вживає заходи для покращення виявлення цього захворювання. Заповнивши цю анкету, ви допоможете лікарю своєчасно направити вас чи вашу дитину на обстеження.

Відповідь «Так» хоча б на одне запитання означає, що вам чи вашій дитині необхідно пройти обстеження на ВГС. Від своєчасного обстеження залежатиме ваше чи вашої дитини здоров'я, а інколи і життя.

№ запитання	Запитання	Так	Ні
1	Ви чи ваша дитина отримували препарати крові?		
2	Вам чи вашій дитині пересаджували органи чи тканини?		
3	Вам чи вашій дитині проводили гемодіаліз?		
4	Ваша робота пов'язана з ризиком контактування з кров'ю іншої особи?		
5	У вас чи у вашої дитини були підвищені показники АЛТ, причина підвищення яких не була встановлена?		
6	Ви чи ваша дитина вживали колись ін'єкційні наркотики?		
7	Ви чи ваша дитина ВІЛ-позитивні?		
8	Ваша мати хвора на ВГС?		
9	Ви отримували стоматологічну допомогу, що супроводжувалась порушенням цілісності слизової оболонки чи пульпи зуба?		
10	Ви чи ваша дитина мали татування чи пірсинг?		
11	Ви чи ваша дитина мали статевий контакт з людиною, що інфікована ВГС?		
12	Ви чи ваша дитина користувались спільними речами (зубними щітками, лезами для гоління, манікюрними інструментами) з людиною, хворою на ВГС?		

Ця анкета не може розглянути всіх випадків, які могли б стати причиною інфікування людини.

Ви маєте розуміти, що можете бути інфіковані, якщо хоч якась частина крові чи тканинної рідини від хворої людини потрапить крізь шкіру чи слизову оболонку до вашого організму.

Якщо вам відомі такі випадки – повідомте про це свого лікаря. Це може врятувати вам життя.

Пам'ятка пацієнту стосовно ВГС

Що таке ВГС?

ВГС – це захворювання, що спричинюється вірусом, який може передаватися через кров від однієї людини до іншої. Захворювання в основному вражає печінку.

Коли ваша печінка вражається вірусом, вона може пошкоджуватися, і зрештою виникнуть труднощі з виконанням її різноманітних і життєво важливих функцій. Протягом тривалого часу це може прогресувати до серйозного пошкодження печінки (наприклад фіброзу і цирозу) або, в деяких випадках, до раку печінки (ГЦК).

Як хвороба впливає на людей?

Потенційно це захворювання загрожує життю людини і може вплинути на вас фізично й емоційно. Захворювання може погіршити якість вашого життя. У багатьох випадках за умови відповідного лікування ВГС можна вилікувати.

Які симптоми захворювання на ВГС?

Деякі люди не мають жодних симптомів захворювання протягом багатьох років, тоді як інші можуть відчувати підвищену стомлюваність, пітливість (особливо вночі), ломоту та болі, втрату апетиту і концентрації уваги. Симптоми можуть з'являтися і зникати. На більш пізніх стадіях захворювання, коли печінка пошкоджена більш серйозно, можуть бути такі симптоми, як жовтяниця, свербіж, внутрішня кровотеча і закреп.

Мені це загрожує?

Фактори ризику, коли кров інфікованої ВГС особи може потрапити в кровотік іншої особи, є наступними:

- переливання крові, хірургічне втручання за кордоном або в Об'єднаному Королівстві до 1991 р., продукти крові в Об'єднаному Королівстві до 1987 р. (переливання та продукти крові у Об'єднаному Королівстві зараз безпечні з точки зору ВГС);
- отримання медичної або стоматологічної допомоги в країнах, де гепатит є поширеним захворюванням, а інфекційний контроль – неякісним;
- спільне використання будь-якого обладнання при споживанні ін'єкційних або інгаляційних наркотиків;
- спільне використання таких речей, як леза для гоління, зубні щітки або речі, що можуть подрпати шкіру;
- пірсинг, татуювання або косметичні ін'єкційні процедури (наприклад ботокс), якщо обладнання використовується повторно;
- статеві відносини, хоча ризик дуже низький, якщо немає загрози кровотечі;
- контакт з кров'ю на роботі, наприклад, поранення голкою, порізи, прибирання крові, робота на місці жорстоких подій з наявністю крові;
- передавання від матері до дитини в момент народження.

Мені треба здати аналізи?

Якщо ви вважаєте, що належите до групи ризику, необхідно отримати попередню консультацію в лікаря. Чим раніше почати лікування, тим більша вірогідність вилікування інфекції. Якщо ви знаєте, що маєте позитивний результат тесту на інфекцію, ви можете уникнути зараження інших.

Що мається на увазі «позитивний» чи «негативний»?

Є три типи тестів. Перший тип тесту (тест на антитіла до HCV) визначає, чи ви коли-небудь були інфіковані вірусом. Деякі люди позбавляються вірусу природним шляхом, без медичної допомоги. Другий тип (ПЛР) вказує, чи вірус наявний у даний момент у вашому організмі (тобто чи інфіковані ви HCV). Якщо тест ПЛР позитивний, додаткове тестування покаже генотип (штам) вірусу. Генотип визначає лікування, яке ви отримуватимете.

Як щодо конфіденційності?

Конфіденційне тестування доступне в сімейних лікарів та інших. Результати цього тесту є конфіденційними і не будуть передані третім особам без вашого дозволу. Сімейні лікарі лише передадуть інформацію про позитивні тести страховій компанії, якщо ви подали заяву на страхування і дали свою згоду на передавання медичної інформації. Негативні результати не розголошуватимуться.

Ви можете знайти інформацію про служби гепатиту по всій Шотландії, відвідавши сайт Hepatitis Scotland (див. розділ 13.1).

Це загрожує моїй родині та друзям? Мені треба їм розповісти?

Підтримка родини і друзів має вирішальне значення, тому варто сказати їм про ваш діагноз і те, якими можуть бути результати і побічні ефекти лікування. Ви не можете заразити членів вашої сім'ї і друзів під час повсякденної діяльності, такої як спільне використання посуду, обійми та поцілунки.

Аби не заразити інших:

- не використовуйте спільно такі предмети побуту, як зубні щітки або бритви;
- очищуйте будь-які плями крові слабким розчином хлорки;
- не використовуйте спільно будь-яке приладдя для вживання ліків (наприклад, трубки, голки та шприци, воду тощо).

Ризик передачі інфекції статевим шляхом є дуже низьким у разі відсутності інших ускладнюючих чинників, таких як:

- кров від менструації або анального сексу;
- виразки на геніталіях, тобто від інфекції, що передаються статевим шляхом, таких як гонорея, герпес або генітальні бородавки.

Як це вплине на мою роботу і кар'єрні перспективи?

Багато людей з ВГС почуваються досить добре, щоб працювати, але вам, можливо, доведеться внести деякі корективи у вашу повсякденність, якщо у вас є надмірна втомлюваність або інші симптоми.

Як правило, ви не зобов'язані повідомляти своєму роботодавцю, що у вас ВГС (якщо ви не медичний працівник, який бере участь у процедурах, що можуть включати контакт з кров'ю, наприклад деякі операції). Проте, побічні ефекти від лікування можуть призвести до того, що ви почуватиметесь погано і будете не в змозі працювати протягом певного часу. Може бути корисно розказати, що ви перебуваєте на лікуванні. Наприклад, вас можуть підтримати, змінивши робочі години або фізичну діяльність, що пов'язана з вашою роботою, впродовж періоду лікування.

Як позитивний діагноз вплине на моє страхування життя?

Як і будь-яке серйозне захворювання, діагноз ВГС матиме вплив на страхування життя. Є багато видів страхування життя, так що варто перевірити будь-які поліси, які у вас є, оскільки, можливо, вам доведеться сказати страховику, якщо є зміни у стані вашого здоров'я. Важливо пам'ятати, що будь-яка інформація, яку ви надаєте вашим страховикам, є складовою частиною правового договору. Якщо інформація є неточною або невірною, угода може бути недійсною.

Якщо ви подаєте заяву на страхування та згоду на передачу медичної інформації, людина, яка проводила тестування, зобов'язана передати інформацію про позитивний результат тесту, якщо страхова компанія звернеться з таким проханням.

Ви повинні прочитати дрібний шрифт на поточних або нових договорах страхування, перш ніж підписувати.

Як вплине на моє страхування життя негативний діагноз?

Лікарі не повинні надавати страховикам жодної інформації про негативний діагноз. Страховики можуть тільки запитувати інформацію, чи має хтось позитивний результат або проходить курс лікування.

Що відбувається впродовж тестування?

Перед тестуванням лікар повинен обговорити з вами, що відбувається. Це допоможе вам зрозуміти процес тестування, результати тестування та конфіденційність.

Зразки крові будуть відправлені на лабораторне дослідження. Якщо Ваш контакт з вірусом відбувся в останні 6 міс, Вас можуть попросити повернутися для повторного тесту. Це відбувається через те, що існує «вікно» після контакту, поки тест не стає позитивним.

Якщо тест негативний, команда лікарів дасть Вам поради про те, як не піддавати себе ризику в майбутньому. Якщо тест позитивний, вони пояснять, що це означає і направлять Вас у спеціалізовану клініку для оцінки.

Що відбувається далі?

Оцінка включатиме в себе аналізи крові, такі як тест на печінкові проби, тест на генотип (штам HCV), клінічне обстеження, дискусії про спосіб життя, інші захворювання та ліки, що Ви приймаєте, УЗД, еластографію і, в окремих випадках, біопсію печінки. Біопсія печінки означає збір невеликого шматка печінки для лабораторного аналізу. Це робиться під місцевою анестезією, але не обов'язково до початку лікування.

По завершенню оцінки Ваш лікар говоритиме з Вами про лікування. Лікування дуже ефективне і побічних ефектів можна уникнути при гарному догляді та підтримці. Ваша клініка повинна допомогти Вам знайти підтримку, що є частиною Вашого лікування. Лікування не підходить для всіх і залежить від інших захворювань або ускладнень, які Ви можете мати.

У той час як Ви або Ваш партнер знаходитеся на лікуванні, і протягом від 6 до 12 міс після цього, Ви повинні використовувати контрацепцію, щоб уникнути вагітності, оскільки ці препарати можуть бути шкідливі для майбутньої дитини.

Життя з ВГС?

Є багато речей, що стосуються стилю життя, які можуть полегшити життя з ВГС.

Не вживайте алкоголь. Алкоголь і ВГС можуть призвести до пошкодження печінки, а їх поєднання робить значно прискорює цей процес. Існує спеціальна професійна підтримка, щоб допомогти вам зменшити або припинити споживання алкоголю;

Збалансована дієта є життєво важливою. Зменшіть споживання надмірно жирних та солодких продуктів. Втрата надлишкової маси тіла допоможе знизити навантаження на печінку. Проте, втрата ваги може бути побічним ефектом лікування, тому можуть бути необхідні харчові добавки. Професійна допомога в плануванні здорової збалансованої дієти стане вам у нагоді.

Якщо у вас поганий апетит, намагайтеся їсти малими порціями, але частіше.

Регулярні помірні фізичні вправи зменшують стрес або депресію, тонізують, допомагають зміцнити імунну систему.

Якщо у вас ВГС, припиніть палити. Відмова від куріння знижує ризик захворюти на рак. Для припинення паління можна звернутися за допомогою.

Поговоріть з вашим лікарем з приводу щеплень проти ВГА і ВГВ. Інші типи інфекції печінки, особливо якщо у вас вже є ВГС, спричиняють набагато більше навантаження на печінку і можуть уповільнити або зупинити відновлення для всіх типів гепатиту. Ви також маєте переконатися, що отримуєте сезонне щеплення проти грипу як додатковий захід обережності, коли імунна система може бути ослаблена.

Існує дуже мало доказів користі застосування додаткових лікарських засобів, але багато пацієнтів вважають їх корисними у вирішенні багатьох різних симптомів, пов'язаних з цим захворюванням. Перш ніж почати їх вживання, необхідно отримати професійну консультацію.

Яку підтримку я можу отримати?

Існують різні спеціалізовані служби підтримки для людей з ВГС, такі як консультування, підтримка осіб з подібним діагнозом, адвокація для допомоги у прийнятті рішень.

ВГС може змусити людей відчувати себе ізольованими, а тому емоційна підтримка є дуже важливою. Пацієнти повинні сподіватися на:

- підтримку багатопрофільних служб, що забезпечують добру комунікацію з пацієнтом;
- якісні інформаційні послуги;
- залучення пацієнта на всіх стадіях допомоги та лікування;
- поступовий перехід до паліативної допомоги, якщо це необхідно; та
- регулярну оцінку потреб.

Додаток 3

до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Форма добровільної поінформованої згоди пацієнта

Я, _____, _____ року народження, проживаю за адресою: _____

, даю добровільну поінформовану згоду на діагностику та лікування вірусного гепатиту С.

Я отримав(ла) інформацію від лікаря про суть проблеми, методи діагностики, лікування, побічні реакції, що можуть виникнути під час лікування. Я мав(ла) можливість обговорити з лікарем всі запитання, що мене цікавили. Я отримав(ла) листок «Інформація для пацієнта».

Я усвідомлюю, що результати діагностики можуть вплинути на моє подальше життя.

Я проінформований(на) про те, що хвора на ВГС людина є джерелом інфікування інших людей; усвідомлюю, що в разі виявлення у мене ВГС моя поведінка, як сумлінного члена суспільства, має змінитися так, щоб я не наражав(ла) на ризик інфікування інших людей; усвідомлюю, що навмисне інфікування інших тягне за собою відповідальність згідно з чинним законодавством України.

Я згоден(на) співпрацювати з лікарями і негайно інформувати їх про будь-які відхилення від мого стану здоров'я. Зобов'язуюсь, у разі підтвердження діагнозу проходити етапні обстеження на РНК вірусу гепатиту С на 4- та 12-му тижнях противірусного лікування, а в разі необхідності (за призначенням лікаря) – на 24-, 48-, 72-му тижнях.

Я усвідомлюю, що результати мого обстеження та лікування мають бути доступні певному колу лікарів, а тому мають відображатися в медичній документації.

Я усвідомлюю, що під час лікування стан мого здоров'я може погіршитися і лікарі можуть змінити лікування та/або направити мене до закладу вищого рівня; усвідомлюю, що лікування може не мати позитивного результату.

Я усвідомлюю, що вживання будь-яких додаткових лікарських засобів, навіть тих, що відпускаються без рецепта, або заборонених препаратів може бути причиною небезпечної взаємодії з противірусними лікарськими засобами.

Я усвідомлюю, що інформація про мій інфекційний статус є конфіденційною, але в деяких випадках, відповідно до чинного законодавства України, може бути доступна третім особам (_____).

Згоду на обстеження та лікування даю добровільно, без будь-якого тиску з боку лікарів чи інших осіб. Цю добровільну згоду скріплюю власноручним підписом.

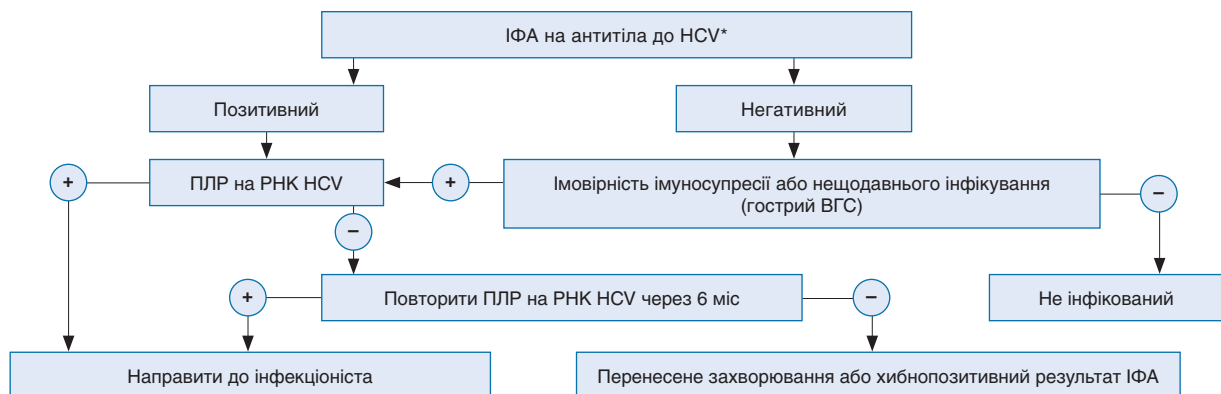
Прочитав і погоджуюсь з цим текстом.

Дата _____

Підпис _____

Додаток 4
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

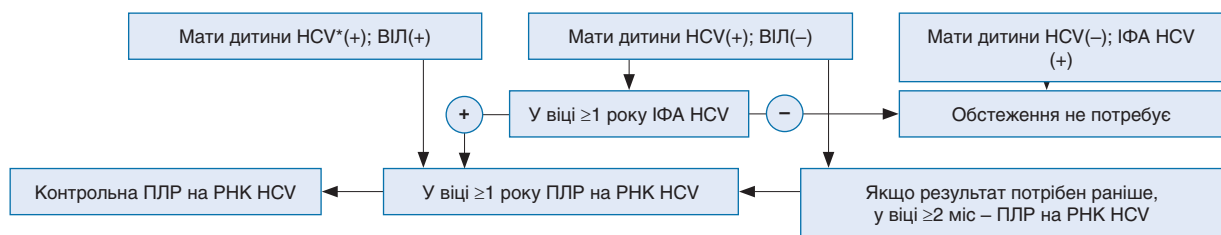
Алгоритм попередньої діагностики ВГС



* Вірус гепатиту С

Додаток 5
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

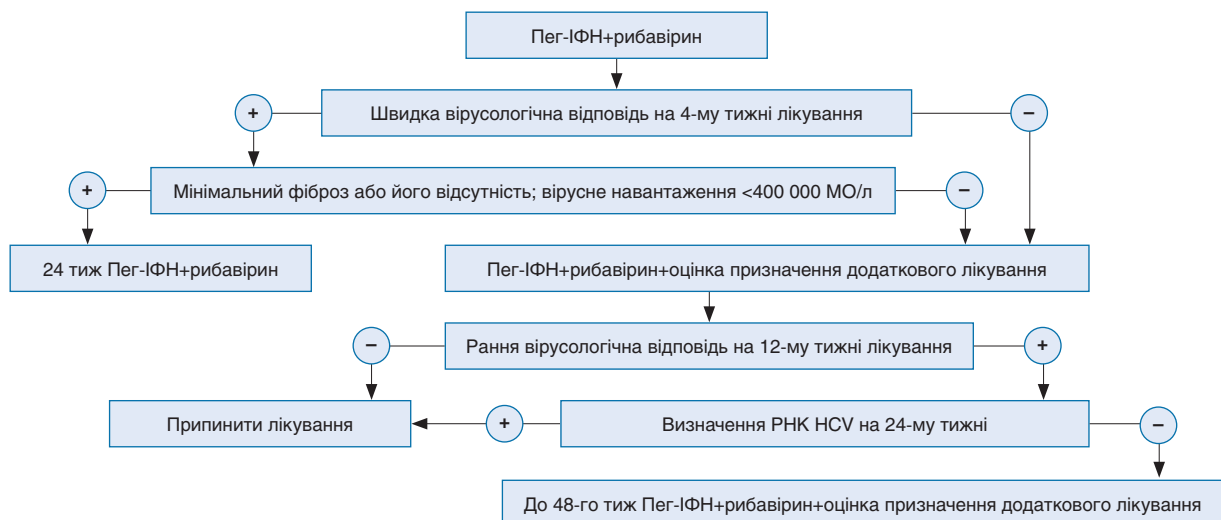
Алгоритм обстеження немовлят



* Вірус гепатиту С

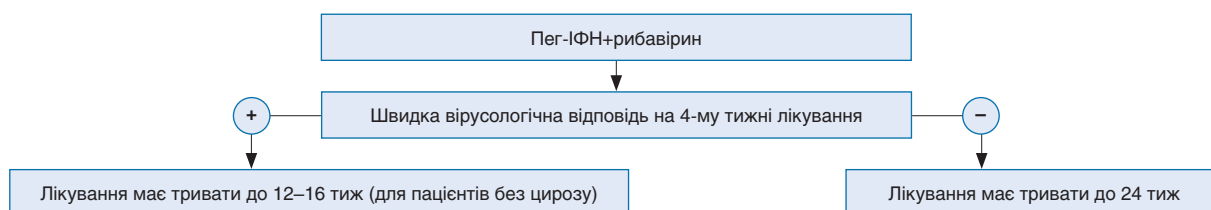
Додаток 6
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Алгоритм лікування пацієнтів з ВГС 1-го генотипу



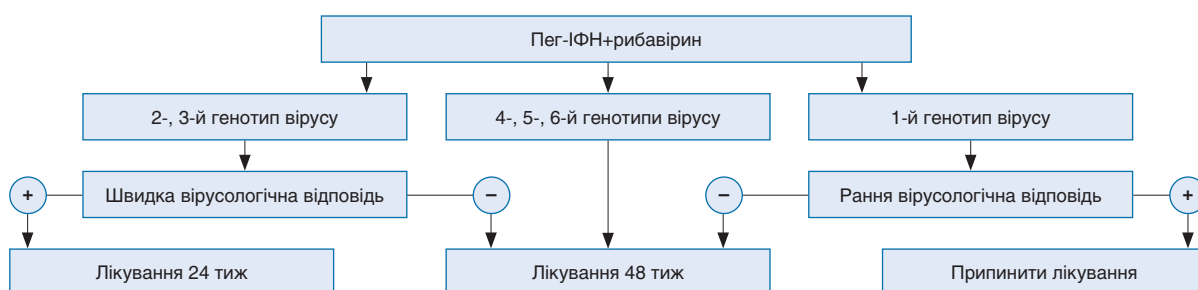
Додаток 7
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Алгоритм лікування пацієнтів з ВГС 2- та 3-го генотипу



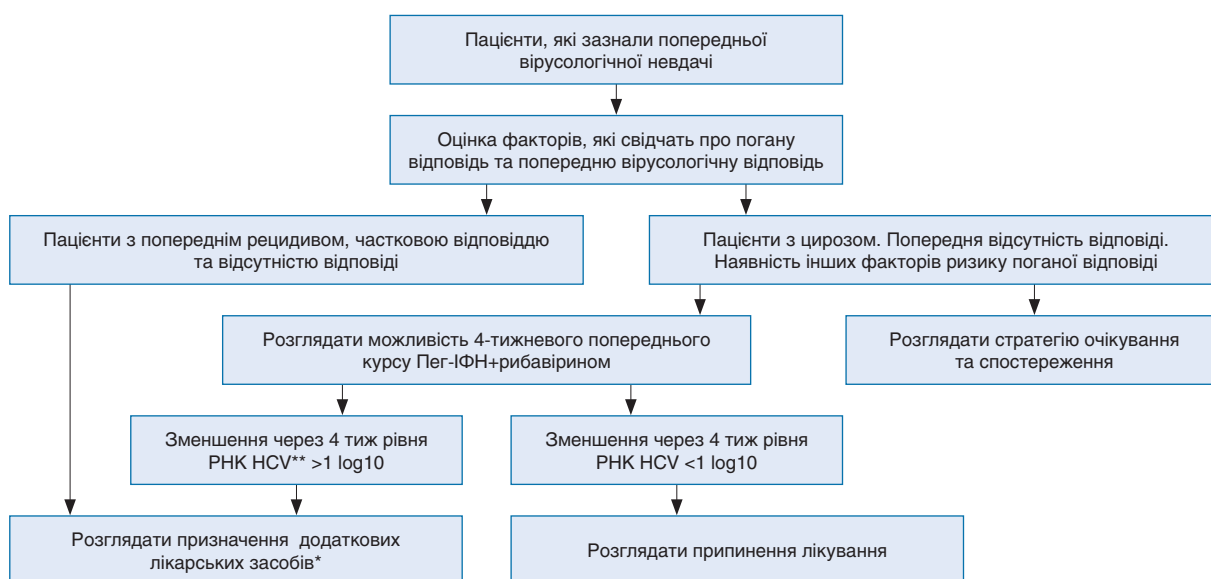
Додаток 8
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Алгоритм лікування пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ



Додаток 9
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С»

Алгоритм застосування додаткових лікарських засобів* у пацієнтів, інфікованих HCV 1-го генотипу, які зазнали попереднього невдалого лікування



* Інгібітори протеази; ** вірус гепатиту С

Розробники протоколу:

1. *Хобзей М.К.*, директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України, д.м.н., професор (голова).

2. *Голубовська О.А.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор (заступник голови з клінічних питань), головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби».

3. *Ліщишина О.М.*, директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н. (заступник голови з методичного супроводу).

4. *Андрейчин М.А.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, президент Асоціації інфекціоністів України.

5. *Боднарчук Н.М.*, заступник начальника управління спеціалізованої медичної допомоги — начальник відділу спеціалізованої медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

6. *Бреднева Л.Ю.*, лікар-інфекціоніст Комунальної установи «Центральна міська лікарня № 1» м. Житомир, обласний позаштатний інфекціоніст Департаменту охорони здоров'я Житомирської ОДА (за згодою).

7. *Герасун Б.А.*, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.

8. *Донченко Т.М.*, директор Департаменту з питань якості медичної та фармацевтичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України, к.м.н.

9. *Дубинська Г.М.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

10. *Козько В.М.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

11. *Матюха Л.Ф.*, завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика — сімейна медицина».

12. *Мороз Л.В.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького Національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.м.н., професор.

13. *Мостовенко Р.В.*, завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

14. *Нетяженко В.З.*, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія».

15. *Пришляк О.Я.*, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.м.н.

16. *Рябоконт О.В.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету.

17. *Сергєєва Т.А.*, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології, парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції

Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», д.м.н.

18. *Терещенко А.В.*, заступник директора Департаменту — начальник Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

19. *Федорченко С.В.*, завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського» (за згодою).

20. *Хаджинова Н.А.*, начальник відділу санаторно-курортного лікування Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

21. *Харченко Н.В.*, завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія».

22. *Шкурба А.В.*, професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення:

1. *Горюх Є.Л.*, начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

2. *Мельник Є.О.*, начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

3. *Шилкіна О.О.*, начальник відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

4. *Мігель О.В.*, завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

1. *Зайцев І.А.*, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.м.н., професор.

2. *Дикий Б.М.*, професор кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.м.н., заслужений діяч науки і техніки України.

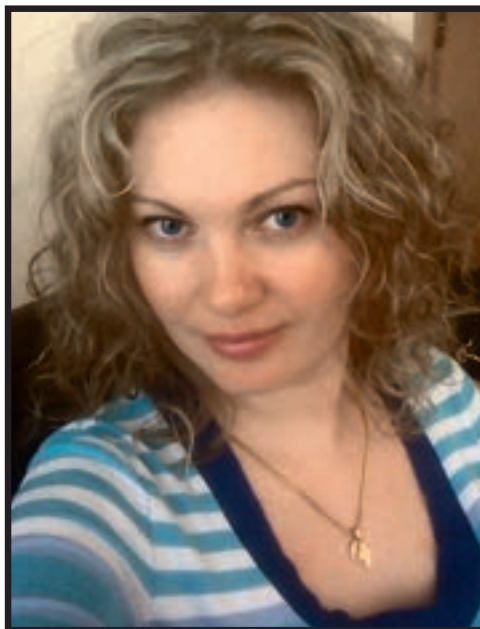
Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ, електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Друкується в скороченому обсязі

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я України: <http://www.moz.gov.ua> та за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html>

Виктория Станиславовна Черникова

15.12.1980 – 10.05.2015



10 мая 2015 г. на 34-м году жизни трагически погибла наша коллега — Виктория Черникова — директор по маркетингу и рекламе журнала «НейроNEWS» Издательского Дома «Здоровье Украины».

Виктория окончила Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова по специальности «Практическая психология». Более 10 лет работала в Издательском Доме «Здоровье Украины». С 2009 г. занимала должность директора по маркетингу и рекламе в журнале «НейроNEWS». Своим профессиональным успехом Виктория обязана собственной настойчивости и целеустремленности, способности быстро находить правильное решение и брать на себя ответственность, чувствовать и понимать людей.

Коллектив Издательского Дома «Здоровье Украины» с глубокой болью и скорбью приносит свои соболезнования родственникам и близким Виктории.

В нашей памяти Вика навсегда останется молодой, жизнерадостной, искренней, верным другом и отзывчивой коллегой.

*Коллектив редакции журнала
«Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология»*

Коллектив Издательского Дома «Здоровье Украины»

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО

медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

Міжнародний
контроль якості

Автоматизований
лабораторний процес

Найкраще світове
обладнання

штрих-кодуючі зразки

**>210'000
КЛІЄНТІВ
НА МІСЯЦЬ**

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1097. Антитіла
1098. Дигідротек
1099. Альфа-фет
1100. Ренін актив
1101. Бета-2-мікр
1102. Антитіла
1103. Серум

SMS-сповіщення та відправка
результатів аналізів на e-mail

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних
телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

®

