

Член-корреспондент НАМН України
Татьяна Татарчук

**Актуальные вопросы
репродуктивной
медицины**

Читайте на сторінці **48**



Доктор медичних наук, професор
Микола Островський

**Що маскується
під тривалою
гіпертермією?**

Читайте на сторінці **36**



Доктор медичних наук, професор
Жаннета Королева

**Современные аспекты
профилактики и лечения
микотических поражений
ногтей и кожи**

Читайте на сторінці **4**



Екзодерил

**Глибоко проникає,
грибок убиває!**



Завдяки рідкій формі розчин Екзодерил глибоко проникає по нігтьовим каналам досягаючи безпосереднього осередку ураження і знищує грибок

Грибкове ураження шкіри стопи часто супроводжується з грибком нігтів, тому рекомендується використовувати комплексний підхід у лікуванні!

**розчин Екзодерил
для лікування нігтів**



**крем Екзодерил
для лікування шкіри
навколо нігтя**



1. Сергеев А.Ю. с соавт. «Новые концепции диагностики и терапии онихомикозов. Иммунология, Аллергология, Инфектология, 2007, №3. Згідно з інструкцією до медичного застосування. Виробник: Сандоз ГмбХ Австрія. Екзодерил крем: РП № UA/3960/01/01; Екзодерил розчин: РП № UA/3960/02/01. Інформація виключно для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника-заявника за адресою: 03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12. Тел.: +380 (44) 495-28-66 www.sandoz.ua

SANDOZ
a Novartis company

ТОРВАКАРД

аторвастатин

Виграй час –
збережи життя!



- Максимальний ефект спостерігається через 4 тижні¹
- Дозозалежно знижує загальний холестерин на 30–46% та ХС-ЛПНЩ на 41–61%¹
- Обумовлює зниження ризику серцево-судинних подій та серцево-судинної смерті¹

ТОРВАКАРД 10, ТОРВАКАРД 20, ТОРВАКАРД 40 Таблетки, вкриті оболонкою. 1 таблетка містить 10, 20, 40 мг аторвастатину.

Показання. Гіперхолестеринемія. Вторинна профілактика серцево-судинних подій у пацієнтів, які мають високий ризик виникнення першої серцево-судинної події на тлі корекції інших факторів ризику. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Стартова та підтримуюча доза залежить від вихідного рівня ХС-ЛПНЩ, завдань терапії і її ефективності. **Побічні реакції.** Спостерігаються шлунково-кишкові розлади: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, біль у животі. Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія, артралгія, міопатія, спазми, тендопатія, іноді ускладнена розривом сухожилля. Алергічні реакції та інші. **Упаковка:** по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці. Торвакард зареєстрований під торговими найменуваннями Торвакард 10, Торвакард 20, Торвакард 40

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Торвакард Р. П. МОЗ України № UA/3849/01/01; № UA/3849/01/02; № UA/3849/01/03. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Торвакард.

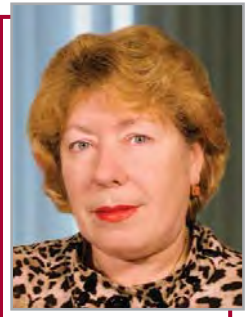
* ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
UA.АТО.14.12.02

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»
01033, м.Київ, вул.Жилианська, 48-50А,
Тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

ZENTIVA
У СКЛАДІ САНОФІ

Современные возможности эффективной профилактики и лечения кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с АГ высокого риска

Повышенный уровень артериального давления (АД) является сегодня одной из ведущих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти. О том, как эффективно снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), рассказывает доцент кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Ирина Владимировна Давыдова.



— Основной целью лечения больного с АГ является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а это, в свою очередь, возможно при условии эффективного протекторного воздействия на органы-мишени. Для решения этих задач в клинической практике широко применяются статины, которые замедляют появление и прогрессирование симптомов атеросклероза, имеющего тесную взаимосвязь с АГ.

Одним из важнейших свойств статинов является способность оказывать благоприятное воздействие на функции эндотелия, благодаря чему эти препараты, особенно при сочетании с антигипертензивными средствами, обеспечивают выраженный ангиопротекторный эффект. Дисфункция эндотелия — первый и важнейший этап развития атеросклеротического процесса — сегодня рассматривается как самостоятельная цель для медикаментозной терапии. Это обусловлено тем, что все функции эндотелия, направленные на поддержание гомеостаза (регуляция тонуса сосудов, синтез и угнетение ростовых, фибринолитических, агрегационных факторов, продукция про- и противовоспалительных субстанций), напрямую или косвенно связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза, АГ и их осложнений. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с их основным (гиполипидемическим) действием, но и с плейотропными эффектами. К таким эффектам относятся: снижение агрегации тромбоцитов, активация фибринолиза, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный, антиаритмический, антихолелитический и др. Кроме того, важную роль в реализации ангиопротекторного эффекта играет антиоксидантное действие статинов, которое заключается в устранении негативного влияния свободных радикалов кислорода на эндотелиальные клетки (Д.М. Аронов, 2001; О.П. Шевченко, 2003).

Суммация ангиопротекторных эффектов статинов и антигипертензивных препаратов обеспечивает более быстрое улучшение функциональных свойств эндотелия сосудов, уменьшение жесткости сосудистой стенки и усиление ангиопротекторного эффекта в целом, что, в свою очередь, способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса. Клинически это реализуется снижением риска осложнений АГ и атеросклероза, что и доказано в ходе рандомизированных исследований.

Полезность назначения статинов больным с АГ с сопутствующими заболеваниями и состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, была показана в крупных клинических исследованиях (Heart Protection Study, PROSPER, SPARCL и др.). В исследовании ASCOT-LLA доказана эффективность сочетанного применения антигипертензивной терапии со статинами в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с АГ высокого риска. В этом исследовании назначение аторвастатина в дозе 10 мг/сут в дополнение к антигипертензивному лечению способствовало снижению риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти на 36%, фатального и нефатального инсульта на 27%, всех сердечно-сосудистых событий на 21%.

В исследованиях AVALON и RESPOND показана целесообразность применения статинов у пациентов с АГ и дислипидемией для снижения сердечно-сосудистого риска. Следует отметить, что дислипидемия — один из наиболее распространенных факторов риска, встречающихся у пациентов с АГ, и ее наличие обуславливает существенное увеличение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Дислипидемия при АГ может иметь ряд особенностей: содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) часто остается в пределах нормы или незначительно повышено, а главными признаками дислипидемии служат

снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Ответ на вопрос: «Каким конкретно пациентам с АГ показано назначение статинов?» следует искать в современных международных рекомендациях по лечению АГ. В рекомендациях Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) указывается, что назначение статинов необходимо всем пациентам с АГ и другими доказанными ССЗ и/или СД с целью снижения уровня общего ХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л.

В 2013 г. были опубликованы новые рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА) и Американской коллегии кардиологов (АСС) по гиполипидемической терапии у взрослых для снижения сердечно-сосудистого риска. В этом руководстве сформированы 4 группы пациентов, которым показано проведение терапии статинами с целью первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики, а именно:

- лица с клинически манифестирующим атеросклеротическим ССЗ;
- пациенты с уровнем ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л (например, с семейной гиперхолестеринемией);
- лица с СД в возрасте 40-75 лет и уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л без признаков атеросклеротического ССЗ;
- пациенты без наличия ССЗ или СД, но с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л и 10-летним риском атеросклеротического ССЗ ≥7,5%.

При этом интенсивность статинотерапии — низкая, умеренная или высокая — определяется целью лечения (первичная или вторичная сердечно-сосудистая профилактика) и исходным сердечно-сосудистым риском.

Таким образом, на сегодняшний день существуют достаточно четкие ориентиры, с помощью которых можно выделить тех пациентов с АГ, которые нуждаются в проведении статинотерапии.

Отдельное внимание следует уделить пациентам с сопутствующим СД.

Известно, что СД 2 типа является эквивалентом ИБС в качестве фактора риска развития новых случаев ССЗ. С другой стороны, АГ и дислипидемия — важнейшие факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. При этом дислипидемия у пациентов с СД также достаточно специфична и характеризуется повышенной атерогенностью: часто отмечаются увеличение уровня ХС ЛПОНП и повышенный уровень аполипипотеина В на фоне нормальных или близких к нормальным значений общего ХС и ХС ЛПНП.

АГ и дислипидемия на фоне СД представляют гораздо большую опасность и более значимо увеличивают сердечно-сосудистый риск: он существенно выше такового у пациентов с этими же факторами, но без СД. Снижение уровня АД и устранение дислипидемии у пациентов с СД 2 типа являются наиболее эффективными в снижении сердечно-сосудистого риска и превосходят в этом отношении даже пользу от коррекции гипергликемии.

Больные СД всегда имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, и снизить его мы можем путем применения статинов, которые сегодня рассматриваются как обязательный компонент лечения пациентов с СД 2 типа независимо от уровня ХС ЛПНП.

Во многих крупных рандомизированных исследованиях, в которых изучали эффекты статинов у пациентов высокого риска, принимали участие и больные СД 2 типа, которые сформировали достаточно многочисленные подгруппы. Анализ результатов применения статинов в подгруппах пациентов с СД позволил накопить убедительную доказательную базу относительно их эффективности в снижении сердечно-сосудистого риска у данного контингента больных.

Исследование CARDS было спланировано специально для пациентов с СД 2 типа без ССЗ и нарушений мозгового кровообращения в анамнезе. В этом исследовании аторвастатин применяли в дозе 10 мг/сут, и оно было прекращено досрочно в связи с явным преимуществом тактики, предполагающей проведение статинотерапии. Частота первичной конечной точки (внезапной смерти от коронарной болезни сердца / нефатального ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии /

реанимации после остановки сердца / коронарной реваскуляризации / инсульта) у пациентов с СД, получавших аторвастатин, уменьшилась на 37%, относительный риск смерти от всех причин — на 27%, а вероятность возникновения любого из указанных сердечно-сосудистых событий (нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, инсульта) — на 32%.

Что касается широко обсуждаемого вопроса о диабетогенном эффекте статинов, то риск развития сердечно-сосудистых осложнений при отказе от применения этих препаратов намного превышает опасность возникновения СД при их назначении — это доказано в рамках метаанализов исследований с использованием статинов.

Таким образом, назначение статинов пациентам с АГ и СД является патогенетически обоснованным подходом, эффективным в снижении сердечно-сосудистого риска.

Важным моментом в ведении пациентов с АГ высокого и очень высокого риска является назначение статинов в адекватных дозах. Известно, что начальные дозы аторвастатина приводят к снижению уровня ХС ЛПНП приблизительно на 40%, а увеличение дозы в 2 раза обеспечивает дополнительное снижение этого показателя на 6-8%. Таким образом, применяя аторвастатин в дозе 40 мг/сут, можно обеспечить необходимое снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого риска, т. е. на 50% и более. В клинических исследованиях и метаанализах показано, что увеличение дозы статинов обеспечивает более выраженное влияние на смертность и риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с низкодозовой терапией, что следует учитывать при ведении больных с такими сопутствующими заболеваниями, как СД и ИБС, перенесенный ранее ИМ.

Безопасность длительной терапии статинами подтверждена во многих клинических исследованиях, но, безусловно, выбор следует делать в пользу современных и наиболее изученных препаратов. Лидером по количеству клинических рандомизированных исследований является аторвастатин. Этот препарат изучен у различных категорий больных, и именно в исследованиях с аторвастатином были получены результаты, на основании которых назначение статинов стало стандартным подходом к лечению пациентов с АГ высокого риска и больных СД 2 типа.

Обеспечить доступность длительной статинотерапии можно с помощью назначения генерических препаратов, отдавая предпочтение известным европейским производителям. Одним из них является генерический аторвастатин Торвакард производства компании Zentiva, эффективность и безопасность которого были изучены в специально спланированных исследованиях. В этих испытаниях Торвакард продемонстрировал не только способность быстро и выраженно снижать уровень ХС ЛПНП (исследование ATLET), но и воздействие на эластические свойства сосудов и процессы свободнорадикального окисления (Ю.А. Жилыева и соавт., 2013). Торвакард выпускается в дозах 10, 20 и 40 мг, рекомендован для проведения сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с АГ и СД 2 типа. В клинической практике наблюдается быстрое — в течение первых 4 нед — снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 40% при назначении Торвакарда в средней дозе 20 мг.

Пациент уже после использования первой упаковки препарата, содержащей 30 таблеток, может убедиться в его эффективности, и врач должен использовать эту возможность. Необходимо объяснять больному важность достижения целевых уровней липидов и обеспечивать его участие в контроле эффективности терапии; это повысит приверженность к длительному лечению и облегчит достижение главной цели статинотерапии — снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- у пациентов с АГ и СД наиболее частым дополнительным фактором риска является дислипидемия;
- дислипидемия при АГ и СД имеет ряд особенностей и отличается повышенной атерогенностью;
- наличие высокого и очень высокого риска у пациентов с АГ определяет необходимость назначения им статинов;
- выявление СД является показанием для назначения статинов независимо от исходного уровня липидов;
- сочетанное применение статинов и антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с АГ является важным условием для эффективной защиты органов-мишеней и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений;
- дозы статинов следует выбирать с учетом степени сердечно-сосудистого риска пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3

Современные аспекты профилактики и лечения микотических поражений ногтей и кожи



Ж.В. Королева

Под онихомикозом понимают поражение ногтевых пластинок, вызванное патогенными или условно-патогенными грибами. Количество больных онихомикозом в мире повышается с каждым годом, что связано как с улучшением диагностики заболевания, так и с увеличением числа факторов, провоцирующих его развитие.

Одним из факторов, предрасполагающих к возникновению онихомикоза, считается возраст. В зрелом и пожилом возрасте увеличивается частота сопутствующих хронических заболеваний (остеоартропатии стоп, атеросклероза, сахарного диабета), что приводит к нарушению периферического кровообращения, в том числе трофики ногтевого ложа. К тому же с возрастом скорость роста ногтевой пластинки замедляется.

Другим фактором риска онихомикоза является травматизация ногтевых пластинок. В норме ногтевая пластинка, содержащая кератин, представляет собой прочный барьер, предотвращающий проникновение грибов и микроорганизмов. Воздействие повышенной температуры и влажности, механическая травматизация ногтей, возникающие при длительном ношении закрытой и тесной обуви, обуславливают учащение случаев онихомикоза у жителей стран с холодным климатом, а также у представителей ряда профессий (шахтеров, металлургов, военнослужащих).

Важную роль в развитии патологического процесса в ногтевой пластинке играет неадекватный иммунный ответ на внедрение патогенных грибов. В основе этого лежат различные нейрогуморальные нарушения, угнетение реакций местного иммунитета, снижение защитных сил организма.

В 1999 г. Украина присоединилась к исследованию «Ахиллес» — международному проекту, посвященному изучению распространенности заболеваний стопы, проводившемуся с 1997 г. в 20 странах Европы. В исследовании с участием 92 492 человек было показано, что 28 283 (30,57%) из них страдали различными грибковыми заболеваниями, в т. ч. 14 586 (52%) лиц — онихомикозами (ногтей ног и рук — 47 и 5% соответственно); другие грибковые заболевания были диагностированы у 48% участников. По данным эпидемиологических испытаний в рамках проекта «Ахиллес», среди достоверно предрасполагающих к онихомикозу факторов у взрослых на первом месте стоят заболевания сосудов (21%), на втором — ожирение (16%) и на третьем — патология стопы (15%).

Наиболее частой причиной обращения больных к врачу является неудовлетворенность внешним видом ногтевых пластинок (то есть эстетическая составляющая), а также снижение качества жизни (невозможность посещать бассейн, фитнес-центр и т. д.). Однако онихомикоз является не только косметической проблемой, прежде всего он представляет серьезную угрозу здоровью. Грибы, вызывающие онихомикоз, в процессе жизнедеятельности выделяют токсические продукты, обуславливающие сенсибилизацию организма хозяина. Кроме того, не леченный на протяжении длительного времени онихомикоз может привести к появлению резистентной бактериальной флоры вследствие выработки грибами антибиотикоподобных веществ.

Онихомикоз могут вызывать около 50 видов патогенных и условно-патогенных грибов, среди которых доминирующее положение занимают дерматофиты — на их долю приходится около 85-90% всех случаев поражения ногтей.

Среди дерматофитов наиболее частой причиной онихомикоза является *T. rubrum*, второй по частоте — *T. mentagrophytes*. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* достаточно часто вызывают онихомикоз кистей (чаще у женщин, активно занимающихся домашним хозяйством). Реже встречается поражение ногтевых пластинок грибами рода *Microsporum*. Плесневые грибы (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula toruloidea*, *Scytalidium* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Cephalosporium* spp., *Alternaria* spp., *Penicillium* spp.) обладают более слабой кератиназной и протеиназной активностью по сравнению с дерматомицетами, что определяет их второстепенное значение в этиологии онихомикозов. Плесневые грибы чаще всего обнаруживают у пожилых пациентов и лиц с иммунодефицитными состояниями.

Считается, что вовлечение в процесс ногтей имеет вторичную природу: вначале патогенные грибы поражают межпальцевые складки или стопу, а затем — ногти. Заражение микозом стоп и кистей может происходить при непосредственном контакте с больным в семье либо в коллективе или осуществляться через обувь, одежду, предметы обихода (коврики в ванной, мочалки, маникюрные принадлежности и др.). Чаще грибковому заболеванию подвержены лица, постоянно посещающие бассейн, баню.

Существует несколько классификаций онихомикозов.

По локализации различают такие формы:

- дистальный — поражение ногтя у свободного края;
- латеральный — поражение боковых сторон;
- проксимальный — поражение заднего валика;
- тотальный — поражение всего ногтя.

Отдельно выделяют белый поверхностный онихомикоз, характеризующийся опалово-белыми пятнами, которые появляются обычно у заднего валика ногтя и впоследствии распространяются на весь ноготь.

По степени выраженности подногтевого гиперкератоза различают:

- нормотрофический тип — поражение ногтей без их утолщения и подногтевого гиперкератоза, характеризуется ломкостью ногтевых пластинок и появлением в их толще полос желтовато-серого цвета;
- гипертрофический тип — возникает при отсутствии лечения или неэффективной терапии грибкового поражения ногтей. Вначале развивается подногтевой гиперкератоз, утолщение ногтевой пластинки появляется позже и сохраняется длительно после завершения лечения;
- атрофический тип — характеризуется истончением, нарушением роста и последующим отделением ногтя от ногтевого ложа.

При онихомикозе, обусловленном *T. rubrum*, обычно развивается дистально-латеральная подногтевая форма с выраженным подногтевым гиперкератозом; в патологический процесс вовлекаются сразу несколько пальцев, поражаются ногти чаще на стопах или же на обеих стопах и на одной руке. Чаще всего заражение происходит в домашних условиях (от членов семьи).

При онихомикозе, ассоциированном с *T. mentagrophytes*, поражение ногтей обычно протекает по типу белого поверхностного онихомикоза; вовлечен ноготь I, реже V пальца стопы, ногти на руках не изменены; сочетается с интертригиозной формой дерматофитии стоп. Заражение чаще происходит в душевых, бассейнах, спортзалах.

Онихомикоз, вызванный *S. albicans*, обычно представлен проксимальной подногтевой формой. Паронихия может быть утрачена, течение процесса волнообразное, поражены ногти на руках (обычно на правой), чаще наблюдается у женщин.

Диагноз онихомикоза устанавливается на основании клинических проявлений, обнаружения возбудителя при микроскопическом исследовании патологического материала и выделения культуры гриба на питательных средах.

Лечение онихомикозов может быть системным, местным или комбинированным. Системная терапия онихомикозов показана при тотальном поражении ногтя, проксимальных формах микоза, вовлечении в процесс более чем 50% ногтевой пластинки, поражении нескольких ногтей, матрикса ногтя, длительном течении заболевания. В настоящее время используются 5 основных противогрибковых препаратов для перорального применения (гризеофулвин, кетоконазол, тербинафин, итраконазол, флуконазол). Наиболее эффективными при системной терапии онихомикозов считаются итраконазол и тербинафин.

Местное лечение онихомикозов имеет ряд преимуществ: так, антимикотик наносится непосредственно на пораженные ногтевые пластинки, быстро всасывается, накапливается в количествах, значительно превышающих минимальную ингибирующую концентрацию, длительно сохраняется в очаге поражения, вызывает минимум системных побочных эффектов. Критериями для назначения топической терапии являются ограниченное поражение ногтей (не более 1-3 ногтевых пластинок) и не более 1/2 площади ногтя с дистального края. Также исключительно местную терапию проводят при наличии противопоказаний к системным антимикотикам (беременность и лактация, почечная и печеночная недостаточность, индивидуальная непереносимость, токсические эффекты при длительной терапии).

Экзодерил — противогрибковый лекарственный препарат для местного применения. Активным компонентом препарата является нафтифин — синтетический антимикотик группы аллиламинов. Препарат оказывает фунгицидное, фунгистатическое и антибактериальное действие. Механизм влияния нафтифина основан на его способности ингибировать активность эргостерола в клетке гриба путем влияния на скваленэпоксидазу, при этом он не воздействует на P450.

Экзодерил имеет ряд преимуществ перед другими противогрибковыми препаратами. Нафтифин, входящий в его состав, обладает высокой избирательностью действия по отношению к грибам, поскольку фермент скваленэпоксидаза, который он ингибирует, у грибов в 10 тыс. раз более чувствителен, чем аналогичный фермент у человека. Препарат вызывает недостаток эргостерола и способствует накоплению сквалена в клетке гриба, что приводит к гибели патогена. Нафтифин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов (*Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*), плесневых грибов *Aspergillus* и *Sporothrix schenckii*, в то время как в отношении дрожжевых грибов проявляет фунгицидную или фунгистатическую активность (в зависимости от штамма). Кроме того, препарат эффективен против некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий и *Malassezia furfur* (возбудителя отрубевидного лишая).

Экзодерил следует наносить на пораженную поверхность кожи и соседние участки 1 р/сут после тщательного ее очищения и высушивания, захватывая приблизительно 1 см здоровой кожи по краям зоны поражения.

При местном применении активное вещество Экзодерила хорошо проникает в различные слои кожи, создавая высокие концентрации. В системный кровоток попадает не более 6% нафтифина. Также препарат проявляет не только фунгицидную и противовоспалительную, но и антибактериальную активность, уменьшает зуд, обладает другими положительными свойствами: быстро всасывается и высыхает, не имеет запаха, не оставляет следов на одежде.

Нами накоплен опыт комбинированного лечения онихомикозов на протяжении последних 3 лет. Местно применялся Экзодерил раствор 2 р/сут непосредственно на пораженные ногтевые пластинки после их соответствующей подготовки и Экзодерил в виде 1% крема на кожу вокруг пораженного ногтя и на межпальцевые промежутки для предотвращения распространения патологического процесса и купирования воспалительных проявлений. Одновременно назначался системный антимикотик — тербинафин по 250 мг 1 р/сут на протяжении 2 мес при онихомикозе кистей или 3 мес при онихомикозе стоп.

В качестве альтернативы возможно применение итраконазола в виде пульс-терапии: по 2 капсулы по 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней с последующим 3-недельным перерывом; необходимо 2 и 3 пульса терапии при поражении кистей и стоп соответственно. Комбинированная терапия позволяет оптимизировать сроки лечения, избегая длительной (6 мес) монотерапии системными антимикотиками.

Для закрепления лечебного эффекта и в качестве профилактики грибковых поражений ногтей можно использовать карандаш-маркер Эксилор (содержит этиллактат, воду (7%), уксусную кислоту, усилитель проницаемости, пленкообразующее вещество и консерванты). Он способствует формированию кислой среды на поверхности пораженной ногтевой пластинки, создавая условия, неблагоприятные для роста и размножения грибов. Противогрибковая эффективность и хорошая переносимость Эксилора доказаны в ходе клинических исследований. В целях профилактики развития онихомикозов средство следует использовать однократно после каждого посещения мест общего пользования (бассейна, спортивного зала, пляжа, сауны, гостиницы, маникюрного салона и др.). В тех случаях, когда Эксилор применяется в составе комплексной терапии грибковых поражений кожи для предупреждения распространения инфекции на ногтевую пластинку, частоту его нанесения рекомендуется увеличить до 2 р/сут.

Препарат для местного лечения микозов Экзодерил обладает достаточной противогрибковой активностью, а также противовоспалительным и антибактериальным действием, что немаловажно с учетом часто встречающихся поражений смешанной этиологии. При нанесении на пораженные ногтевые пластинки обеспечивается достаточно высокая концентрация противогрибкового вещества.

Экзодерил удобен в применении (обеспечивает достаточный эффект при нанесении 1-2 р/сут); доступен по цене, позволяет достичь быстрого купирования симптомов заболевания и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.

КМ 4-12-ЭКЗ-ОТС-0415



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

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, ректор НМУ им. А.А. Богомольца
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- В.Г. Майданник**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, главный эндокринолог МЗ Украины
- В.Ф. Москаленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии Института медицины труда НАМН Украины
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, заместитель директора Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета

Учредитель – **Иванченко Игорь Дмитриевич**
ИЗДАТЕЛЬ – ООО «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

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

- ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Татьяна Черкасова**
- ДИРЕКТОР ПО РАЗВИТИЮ **Людмила Жданова**
- ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР **Эльвира Сабадаш**
- ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР **Лариса Стороженко**
- МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР **Алексей Терещенко**
- МЕДИЦИНСКИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
- ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ **Галина Теркун**
- Светлана Кабанова**
- ОТДЕЛ ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА **Лина Арсениук**
- Наталья Дехтярь**
- Олег Смага**
- Татьяна Зайчук**
- НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА **Наталья Семенова**
- МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ **Инна Головка**
- Юлия Башкирова**
- Зоя Маймескул**
- Андрей Присяжнюк**
- Мирослава Табачук**
- НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА **Ивалин Крайчев**
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР **Сергей Бадеха**

- Свідоцтво KB №15650-4122ПР від 03.09.2009 р.
Индекс издания: 35272
Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.
- Адрес для писем:**
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
- Контактные телефоны:
- Редакция **521-86-86**
Отдел маркетинга **521-86-91**
Отдел подписки и распространения **521-86-98**
- Газета отпечатана в ООО «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Киев-35, ул. Сурикова, 3/3.
- Подписана в печать 20.04.2015 г.
Заказ 20042015. Тираж **33 000** экз.
- Тираж с 15.08.2014 г. и 8700 электронных адресов (дата госрегистрации с 02.01.2012 г.).

Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укритишми»!
За передплатними індексами:

Здоров'я® України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Оперативно Хроніка ключових подій Головне



Календарь событий

16-17 марта проходила **первая конференция ВОЗ на уровне министров, посвященная глобальным действиям против деменции**, на которой правительство Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии заявило о своих планах инвестировать более 100 млн долларов США в первый в истории глобальный Фонд поддержки научных открытий в области деменции. Кроме правительства и неправительственной организации Alzheimer's Research UK решительную готовность инвестировать средства в перспективные научные исследования посредством этого проекта выразили крупнейшие фармацевтические компании.

На конференции ВОЗ, организованной при поддержке Департамента здравоохранения Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии и Организации экономического сотрудничества и развития, собрались эксперты из 80 стран, представившие научное и медицинское сообщество и неправительственные организации, чтобы обсудить, каким образом коллективными усилиями можно способствовать прогрессу в области изучения деменции и борьбе с ней на глобальном уровне.

В мире деменцией страдает более 47 млн человек, 60% из которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. По оценкам, в результате старения населения к 2050 г. эта цифра вырастет в 3 раза. Сегодня среди всех хронических заболеваний деменция и когнитивные нарушения являются основными причинами инвалидности и зависимого положения лиц пожилого возраста во всем мире. В 2010 г. совокупные расходы, связанные с деменцией и главным образом с предоставлением социальной помощи, составили 604 млрд долларов США. Если не будут найдены эффективные средства лечения и ухода за больными деменцией, эти расходы резко возрастут, причем наиболее быстро в странах с низким и средним уровнем дохода.

Новости ВОЗ

Руководство по потреблению сахаров взрослыми и детьми

В новом «Руководстве по потреблению сахаров взрослыми и детьми» ВОЗ рекомендует уменьшить потребление свободных сахаров взрослыми и детьми (до <10% от общей калорийности принимаемых продуктов) и поддерживать сниженные уровни на протяжении всей жизни. Снижение до <5% от общей калорийности потребляемых продуктов обеспечит дальнейшие преимущества для здоровья.

Рекомендации данного руководства основаны на документально зарегистрированных последствиях потребления свободных сахаров для здоровья. Эти сахара включают моносахариды и дисахариды, добавляемые в пищевые продукты производителями, поварами или потребителями, и сахара, естественным образом содержащиеся в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков.

На основании этих рекомендаций страны могут разработать руководящие принципы по питанию с учетом местных пищевых особенностей и производимых продуктов. Другие варианты политики включают маркировку пищевых продуктов, информирование потребителей, регулирование маркетинга пищевых продуктов и безалкогольных напитков с высоким содержанием свободных сахаров, а также налоговую политику, ориентированную на продукты с высоким содержанием свободных сахаров.

Полная версия руководства доступна по адресу:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/155735/3/WHO_NMH_NHD_15.2_rus.pdf?ua=1

Информационный бюллетень: вирус папилломы человека и рак шейки матки

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной вирусной инфекцией, передающейся половым путем. ВПЧ инфицированы большинство сексуально активных женщин и мужчин. Пиковый период приобретения инфекции (как для женщин, так и для мужчин) – начало половой жизни. Многие типы ВПЧ не представляют угрозы. Инфекции, вызванные ВПЧ, как правило, купируются без специального вмешательства, и только в небольшой части случаев они могут сохраняться и перерождаться в рак.

На сегодняшний день рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространенным заболеванием, связанным с ВПЧ. Несмотря на ограниченные данные о других аногенитальных опухолях, все больше фактических данных свидетельствуют о связи ВПЧ с раком ануса, вульвы, влагалища и пениса. Эти опасные заболевания можно предотвратить благодаря использованию таких же стратегий первичной профилактики, как и для РШМ.

Типы ВПЧ, не ассоциированные с раком (особенно типы 6 и 11), могут провоцировать возникновение остроконечных кондилом и респираторного папилломатоза. Остроконечные кондиломы широко распространены и высоко контагиозны.

РШМ является четвертым среди наиболее часто встречающихся видов рака у женщин в мире и причиной 7,5% всех случаев смерти женщин от рака. В 2012 г. было зарегистрировано 530 тыс. новых случаев заболевания. По оценкам, более чем из 270 тыс. ежегодных случаев смерти от РШМ 85% происходят в наименее развитых странах.

Высокую глобальную смертность от РШМ (52%) можно снизить благодаря эффективным программам скрининга и лечения. С учетом того, что предраковые состояния развиваются на протяжении многих лет, каждой женщине в возрасте 30-49 лет рекомендуется пройти скрининг по меньшей мере 1 раз в жизни. Следует отметить, что скрининг эффективен в отношении снижения смертности от РШМ только при условии участия в нем большого количества женщин.

В настоящее время доступны 3 разных типа скрининга:

- обычный тест Папаниколау (Pap) и жидкостная цитология (LBC);
- визуальная проверка с использованием уксусной кислоты;
- тестирование на типы ВПЧ высокого риска.

В настоящее время существуют 2 вакцины, защищающие от ВПЧ 16 и 18 типов, которые, как известно, вызывают как минимум 70% РШМ. Эти вакцины могут также обеспечивать некоторую перекрестную защиту от менее распространенных типов ВПЧ, ассоциированных с РШМ. Одна из этих вакцин защищает также от ВПЧ 6 и 11 типов, которые вызывают аногенитальные кондиломы. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о том, что обе вакцины безопасны и очень эффективны в профилактике инфекции ВПЧ 16 и 18 типов. Эффективность этих вакцин максимальна в случаях, если вакцинация проводится до воздействия ВПЧ (до первого сексуального контакта).

ВОЗ разработала руководящие принципы по предотвращению РШМ, в том числе с помощью вакцинации и скрининга. К концу 2012 г. вакцинация против ВПЧ была внедрена в 45 странах мира.

Дополнительная информация доступна по адресу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/>

Новости FDA

Одобен препарат для лечения пероксисомных болезней

17 марта Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Cholbam в форме капсул для лечения детей и взрослых с нарушениями синтеза желчных кислот вследствие недостаточности определенных ферментов, а также для терапии больных с пероксисомными болезнями (в том числе с синдромом Целльвегера). Cholbam – первый одобренный FDA пероральный препарат для лечения взрослых и детей старше 3 нед.

Пероксисомными болезнями называют наследственные дефекты, связанные с нарушением либо структуры пероксисом, либо функции одного из ферментов, в норме локализованных в этих органеллах. У лиц с такими редкими заболеваниями недостаточно ферментов, необходимых для синтеза желчных кислот. Это приводит к снижению оттока желчи, накоплению потенциально токсичных промежуточных желчных кислот в печени и снижению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Клинические проявления этих редких генетических метаболических заболеваний зависят от степени поражения печени и осложнений, развивающихся вследствие снижения абсорбции жирорастворимых витаминов. При отсутствии терапии больные перестают расти, кроме того, у них могут развиваться опасные для жизни повреждения печени.

Эффективность Cholbam для лечения пациентов с нарушением синтеза желчных кислот из-за дефицита отдельных ферментов показана в одном исследовании с участием 50 пациентов, которые принимали препарат в течение 18 лет. В среднем возраст больных в начале исследования составил 4 года (диапазон – от 3 нед до 36 лет). Ответ на лечение оценивали по улучшению функции печени и изменению массы тела пациентов. Зафиксирован хороший уровень выживаемости – $\frac{2}{3}$ больных прожили более 3 лет.

Эффективность Cholbam для лечения пероксисомных нарушений, в том числе синдрома Целльвегера, оценивали в исследовании с участием 29 пациентов, получавших лечение в течение 18 лет. Возраст большинства больных составил от 3 нед до 10 лет.

Наиболее распространенным побочным эффектом у участников, получавших Cholbam, была диарея. Прием этого препарата должен тщательно контролироваться гепатологом или детским гастроэнтерологом, у больных с прогрессирующим ухудшением функции печени лечение необходимо прекратить.

После утверждения препарата компания обязуется провести обсервационное исследование, чтобы оценить его долгосрочную безопасность.

Cholbam производится компанией Baltimore – подразделением Asklepios Pharmaceuticals LLC.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Новости EMA

В ЕС расширили использование вакцины Превенар 13 для профилактики пневмонии

Европейская комиссия расширила одобренные показания к применению вакцины Prevenar 13/Превенар 13 (пневмококковая 13-валентная конъюгированная вакцина) американской фармацевтической компании Pfizer для профилактики пневмонии, вызванной 13 серотипами пневмококка, от которых защищает вакцина, у лиц старше 18 лет. Ранее Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) рекомендовал внесение дополнительной информации по показаниям к применению препарата.

В регистрационное свидетельство вакцины включены данные по эффективности, полученные в исследовании CAPITA (the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults). В испытании было показано статистически значимое снижение случаев первого заражения предотвратимой данной вакциной внебольничной пневмонией, включая неинвазивную/небактериемическую, и инвазивной пневмококковой инфекцией у пациентов в возрасте старше 65 лет. Данные указанного исследования направлены на расширение информации в инструкции препарата в FDA и регуляторные органы других стран, включая Австралию и Канаду.

В Европе Превенар 13 был впервые одобрен в 2009 г. для профилактики инвазивной пневмококковой инфекции, пневмонии и отита у детей от 6 нед до 5 лет, а в 2013 г. вакцина по этому показанию была утверждена для пациентов в возрасте 18-49 лет. Данная вакцина зарегистрирована в более чем 120 странах мира, включая Японию и США, где она продается под торговым названием Prevna 13/Превнар 13.

В 6 странах ЕС будет доступен биоаналог препарата Ремикейд для лечения аутоиммунных заболеваний

Сеть независимых фармацевтических компаний Mundipharma International сообщила о том, что в марте в 6 европейских странах будет выпущен препарат Remsima/Ремсима (инфликсимаб), являющийся моноклональным антителом нового поколения. Препарат станет доступен в Германии, Италии, Великобритании, Нидерландах, Бельгии и Люксембурге. Он зарегистрирован для лечения пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатическим артритом.

Инфликсимаб был разработан для ингибирования фактора некроза опухоли α – природного провоспалительного белка. Ремсима является биоаналогом противовоспалительного препарата Remicade/Ремикейд и выпускается в виде порошка для приготовления растворов для инфузий. Mundipharma International получила права на распространение препарата в указанных 6 странах от компании Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Ремсима был одобрен EMA для лечения хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний, которыми в Европе страдают более 7 млн человек. Решение было основано на результатах двойных слепых многоцентровых исследований продолжительностью 54 нед (с продлением открытой стадии до 102 нед). Испытания подтвердили, что препарат Ремсима является эквивалентным оригинальному средству по эффективности и фармакокинетике, а также сопоставимым по показателям безопасности.

По материалам сайта medpharmconnect.com

Доказана эффективность фолиевой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых событий

После многолетних неудачных исследований эффективности добавления фолиевой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых событий исследователи из Китая сообщили о достоверно положительных результатах применения данного вещества. Результаты исследования были представлены на конгрессе Американской коллегии кардиологов (ACC).

В исследование CSPTT было включено более 20 тыс. взрослых лиц, страдающих артериальной гипертензией, без инфаркта миокарда в анамнезе. Оказалось, что ежедневный прием 10 мг эналаприла и 0,8 мг фолиевой кислоты в течение 4,5 лет приводит к снижению риска первого инсульта (первичная конечная точка) на 21% по сравнению с приемом только эналаприла. Также было выявлено, что в группе эналаприла / фолиевой кислоты отмечалось достоверное снижение риска первого ишемического инсульта и комбинации сердечно-сосудистых событий, однако не геморрагического инсульта или инфаркта миокарда.

Не было обнаружено различий между уровнями геморрагических инсультов и смерти от всех причин. Также авторы не выявили различий в частоте любых нежелательных событий.

По материалам сайта www.webcardio.org

Подготовила **Ольга Татаренко**

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я	
Оперативно про головне	6
Хроника ключевых событий в медицине	
Конференція «Медичний заклад: організація та управління» – проблемні питання і перспективи вирішення	27
За підсумками конференції, 26-27 березня, м. Київ	
Здоровая нация – сильная Украина	23
По итогам Всемирного дня здоровья	

СВІТОВИЙ КОНГРЕС	
Всемирный конгресс по остеопорозу и остеоартриту WCO-IOF-ESCEO 2015: новости о главном	
J.A. Kanis, J.-Y. Reginster, J. Vouillamoz и др.	32-33
По итогам конгресса, 26-29 марта, г. Милан (Италия)	

Новости и тенденции в области сексуальной медицины	
А.М. Сытенко	52-53
По итогам XVII конгресса Европейского общества сексуальной медицины, 5-7 февраля, г. Копенгаген (Дания)	

КРУГЛИЙ СТІЛ	
Що маскується під тривалою гіпертермією?	
М.М. Островський, І.П. Врабіє	36-38
На наше прохання фахівці різного профілю висвітлюють аспекти тактики ведення хворих із тривалим підвищенням температури тіла у розрізі своєї спеціальності	

ЛІКАР – ПАЦІЄНТУ	
Здоровье кишечной микрофлоры = здоровье всего организма	
М.Ю. Ткачева	10-13
Эта статья начинает новую рубрику под названием «Лікар – пацієнту», которая призвана повысить продуктивность диалога сторон терапевтического процесса	

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Пробиотики-психобиотики: роль здоровья микрофлоры кишечника в патогенезе и лечении психосоматических заболеваний	
14-15	
Многочисленные исследования подтверждают, что кишечная микробиота оказывает значимое влияние на все органы и системы макроорганизма	

Дефицит магния и феномен стресса: неочевидные нюансы актуальной проблемы	
24-26	
Общеизвестно, что в настоящее время стресс является неотъемлемой составляющей процесса жизнедеятельности каждого человека	

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ	
Современные возможности эффективной профилактики и лечения кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с АГ высокого риска	
И.В. Давыдова	3
В статье представлены подходы к эффективному снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией	

Кардиоайджест	22
Роль ионов цитрата в строении неорганического компонента костной ткани	
34-35	
Костная ткань является сложным композитным материалом, который состоит из органических и неорганических соединений	

НОВИНИ МОЗ

Київські лікарі відвідали Одещину в рамках Всеукраїнського проекту «Зупинити епідемію серцево-судинних катастроф»

У межах реалізації ініціативи «Зупинити епідемію серцево-судинних катастроф» головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Хірургія серця і магістральних судин у дорослих» Костянтин Руденко, бригада фахівців ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» (НІССХ) та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» відвідали Одеську область. У ході робочого візиту на базі Одеської обласної клінічної лікарні пройшла науково-практична конференція за участю обласних та районних кардіологів, терапевтів, лікарів сімейної медицини, швидкої допомоги, педіатрів, дитячих кардіореєматологів, акушерів-гінекологів та інших фахівців. Фахівці НІССХ ім. М.М. Амосова розповіли про новітні методи, які застосовуються в сучасній практиці, про власне бачення організації взаємодії та наступності при лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Під час конференції відбувався обмін досвідом, обговорювалися умови ефективної співпраці фахівців високоспеціалізованих закладів охорони здоров'я та лікарів первинної ланки. Київські фахівці також провели консультації для пацієнтів щодо з'ясування тактики та терміновості оперативного лікування. Близько 30 хворим рекомендовано подальше лікування в НІССХ ім. М.М. Амосова.

Костянтин Руденко ознайомився з роботою кардіохірургічних відділень обласної клінічної та обласної клінічної дитячої лікарень, а також приватних клінік, де посилено кардіохірургічний напрям, у т. ч. забезпечується лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України відмітив високий рівень надання кардіохірургічної допомоги та потенційні можливості подальшого розвитку цієї сфери. При цьому проблемними питаннями в регіоні є відсутність кардіологів у більшості районів області, недостатній рівень первинної діагностики та спрямування пацієнтів до спеціалізованих закладів.

Фахівці НІССХ ім. М.М. Амосова прочитали цикл лекцій для студентів, аспірантів та викладачів Одеського національного медичного університету.

МОЗ України посилює роботу над пілотним проектом з відшкодування вартості препаратів інсуліну

20 квітня в МОЗ України відбулася селекторна нарада з представниками регіональних департаментів та управлінь охорони здоров'я щодо практичних питань реалізації пілотного проекту з відшкодування вартості препаратів інсуліну. Обговорення пройшло під головуванням міністра охорони здоров'я України Олександра Квіташвілі. Перший заступник міністра Олександра Павленко підкреслила, що ця зустріч є прекрасною можливістю виявити прогалини та важелі успіху, що їх використовують медичні управліні Полтавської, Чернігівської та Кіровоградської областей, які протягом декількох останніх років самостійно запроваджують процедуру реімбурсації інсуліну. Цікавим, хоча й дискусійним у певних аспектах моментом є можливість запровадження цих напрацювань на теренах усієї країни.

Заступник міністра додала, що в першу чергу варто звернути увагу на такі компоненти реалізації проекту, як запровадження електронних реєстрів пацієнтів, у т. ч. технічне забезпечення та захист персональних даних, співпраця з аптечними мережами та взаємодія з виробниками інсулінів.

Міністр охорони здоров'я України Олександр Квіташвілі зробив акцент на тому, що наради в такому форматі відбуватимуться постійно, адже для успішного запуску проекту необхідно ретельно вивчити досвід регіонів і врахувати всі недоліки та здобутки.

За результатами зустрічі представники регіональних департаментів та управлінь охорони здоров'я зобов'язалися оперативно надавати для обговорення свої напрацювання і пропозиції щодо впровадження пілотного проекту з відшкодування вартості інсуліну.

За інформацією прес-служби МОЗ України

БАРОЛ

Рабепразол капсули 10 мг та 20 мг

Швидкий ефект доступний всім

Швидке усунення симптомів печії вже в 1 день після прийому

Стабільна кислотосупресивна дія на протязі 24 годин

Відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами

Представництво «Мега Лайфсайенсз Паблік Компані ЛТД»: 03035, Київ, Солом'янська пл., 2, офіс 100
Тел./факс: (044) 248-80-16, (044) 537-01-60
www.megawecare.com.ua

MEGA We care

Інформація призначена для лікарів для використання у професійній діяльності

Современный алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике семейного врача

Четкое понимание алгоритма диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) врачом первичного звена является условием успешного контроля симптомов болезни и профилактики развития осложнений. Так, наличие типичных симптомов рефлюкса (изжоги, отрыжки кислым) чаще 2 раз в неделю в течение не менее чем 4 недель следует рассматривать как ГЭРБ. Положительный ответ на пробную тест-терапию с использованием ингибитора протонной помпы подтверждает диагноз.

Результаты исследования показали, что тест с рабепразолом является более чувствительным и специфичным, чем тест с омепразолом. Более того, при назначении рабепразола ответ на терапию достигается в 2 раза быстрее, чем при назначении омепразола.

В рандомизированном перекрестном исследовании было показано, что у пациентов, получавших рабепразол, отмечена более быстрая динамика купирования симптомов с достижением максимального эффекта уже к 3-му дню терапии, в то время как у больных, принимавших омепразол, лучшие результаты были достигнуты только к 6-му дню (p<0,05). Чувствительность и специфичность диагностического теста с рабепразолом составили 81,6 и 80,6% соответственно, тогда как теста с омепразолом – 73,5 и 77,47% соответственно.

Таким образом, рабепразоловый тест является современным методом первичной диагностики ГЭРБ и представляет собой наиболее быстрый неинвазивный метод диагностики ГЭРБ, позволяющий дать оценку уже после первого приема стандартной дозы рабепразола.

Maev I.V. et al. Rabeprazole test and comparison of the effectiveness of course treatment with rabeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease and non-coronary chest pain. Klin Med (Mosk). 2007; 85 (2): 45-51.

Підготував **Ігорь Кравченко**

Ентерожерміна® пробіотик № 1 у світі*



Нова
упаковка



Капсули²

Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу



Суспензія³

Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

Завдяки подвійній дії ЕНТЕРОЖЕРМІНА® пригнічує патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника⁴

✓ **Швидко усуває діарею**
у пацієнтів з кишковим
дисбіозом⁵ (протимікробна
дія через 2 години)¹

✓ **При антибіотикотерапії**
попереджує діарею,
біль у животі та блювоту⁶

✓ **Імуномодуюча активність**
допомагає прискорити
одужання пацієнта⁷

* Згідно з даними продажів IMS Health MIDAS Retail A7F Anti-diarrheal Microorganism, 2013.

¹ Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B₂, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). ² Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 294 від 30.04.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01 від 01.09.2010. ⁴ Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. ⁵ Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169. ⁶ M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. ⁷ Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua

UA.BCL.14.12.10

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Главная боль напряжения: современное состояние проблемы
А.В. Сергеев **28-29**
Поскольку под маской ГБН могут скрываться заболевания, требующие неотложного и активного медицинского вмешательства, своевременная и правильная диагностика указанного состояния имеет первостепенное значение

Боли в спине: современный поход к диагностике и лечению
С.П. Московко **31**
По итогам научно-практической конференции, 18-19 марта, г. Винница

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

В поисках идеального пробиотика **19**
Представления о функциях кишечной микрофлоры в последнее время значительно расширились

Хронические заболевания печени: новые возможности отечественной гепатопротекции
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай **20-21**
Медикаментозное лечение ХЗП должно быть направлено на контроль метаболических и сосудистых факторов риска, нормализацию функционального состояния печени

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Азитромицин в лечении негоспитальных пневмоний в амбулаторно-поликлинической практике
Т.Н. Христин **39, 41**
В настоящее время в клинической практике наиболее широко используются два представителя класса макролидов: азитромицин и кларитромицин

Пробиотики в пульмонологии: необходимость или излишество? **16-17**
Стоит ли применять пробиотики при заболеваниях дыхательного тракта? Предлагаем читателям самостоятельно ответить на этот вопрос после ознакомления с представленными в обзоре данными

Пульмодайджест **45**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Рациональная антибиотикотерапия бактериальных осложнений ОРВИ **47**

АЛЕРГОЛОГІЯ, ДЕРМАТОЛОГІЯ

Современные аспекты профилактики и лечения микотических поражений ногтей и кожи
Ж.В. Королева, В.М. Боровиков **4**
Наиболее частыми причинами обращения больных к врачу являются неудовлетворенность внешним видом ногтевых пластинок, а также снижение качества жизни

Оценка эффективности и безопасности дезлоратадина в контексте рекомендаций ARIA **43**

ГІНЕКОЛОГІЯ

Актуальные вопросы репродуктивной медицины
А. Шиндлер, В.И. Мамчур, В.А. Потапов и др. **48-50**
По итогам научно-практической конференции, 26-27 марта, г. Днепропетровск

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Внешняя оценка качества лабораторных исследований **54**

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

«Цепь расторгнута», или В чем смысл и цели необычного издания? **51**
Размышления о фундаментальной работе И.М. Трахтенберга и А.А. Белоусова
«Популярная энциклопедия. Яды»

До ювілею професора Бориса Михайловича Пухлика



11 травня завідувачу кафедри фтізіатрії Вінницького національного медичного інституту ім. М.І. Пирогова, доктору медичних наук, професору Борису Михайловичу Пухлику виповнюється 70 років.

Випускник педіатричного факультету Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова розпочав свій трудовий шлях 1969 року старшим лікарем протитуберкульозного санаторного закладу і педіатром дільничної лікарні. В умовах сільської медицини він зібрав матеріал для кандидатської дисертації із фтізіатрії, яку захистив у 1977 р. За конкурсом Б.М. Пухлика було обрано асистентом кафедри фтізіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

За порадою К.Ф. Чернушенка молодий науковець починає займатися не лише проблемою фтізіатрії, але й питаннями алергології. У 1980-1981 рр. група науковців під керівництвом Б.М. Пухлика виконує перше в Україні популяційне дослідження в галузі епідіміології алергійних захворювань (АЗ), наймасштабніше на той час у світі. Б.М. Пухлика визнають як провідного алерголога СРСР. У 1985 р. він захищає докторську дисертацію «на стику» фтізіатрії і алергології.

У 1990-1991 рр. Б.М. Пухликом було організоване і проведене друге клініко-епідіміологічне дослідження АЗ у Вінницькій області. У 1992 р. за його ініціативою в ЦНДЛ Вінницького медичного інституту було створено лабораторію екологічної імунології та алергології, а при Вінницькій обласній дитячій лікарні — імунологічну лабораторію, розраховану на практичні потреби закладів охорони здоров'я. Таких закладів на той час в Україні не було.

Професор Б.М. Пухлик був серед організаторів перших вітчизняних науково-практичних журналів з фтізіатрії, пульмонології, алергології, імунології («Український пульмонологічний журнал», «Імунологія та алергологія», «Астма та алергія», «Ринологія», «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія») і наукових товариств. Наразі професор Б.М. Пухлик очолює Асоціацію алергологів України.

Він є автором понад 350 наукових праць, у тому числі 10 монографій, підручників та посібників, більш ніж 10 методичних рекомендацій; має понад 25 свідоцтв і патентів на винаходи. Уперше в Україні зусиллями Б.М. Пухлика і його колег створено й оновлено вітчизняні протоколи медичної допомоги хворим на АЗ.

Найважливішим досягненням професор Б.М. Пухлик вважає створення вітчизняних препаратів діагностичних і лікувальних алергенів для парентерального, перорального й інтраназального введення, 2 види компакт-ланцетів для виконання шкірних тестів з алергенами. Звання лауреата Державної премії з науки і техніки, отримане у 2013 р., стало результатом тривалої праці і визнання як в Україні, так і за її межами. Двічі професор Б.М. Пухлика обирали головним позаштатним алергологом МОЗ України. І на цій посаді його єдиним привілеєм була велика безкорисна праця.

Колеги, учні, рідні та друзі щиро вітають ювіляра і бажають Борису Михайловичу щастя, міцного здоров'я, довгих років життя, подальших успіхів у його важливій праці!

**Правління Асоціації алергологів України
Колектив кафедри фтізіатрії
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова**

АНОНС

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

III наукова сесія
Новітні технології
в теоретичній та клінічній
гастроентерології

18-19 червня, м. Дніпропетровськ

- Проблеми, які виносяться на обговорення**
- Кислотозалежні захворювання: причини виникнення, особливості перебігу, нові підходи до консервативного і хірургічного лікування
 - Хвороби підшлункової залози: невирішені питання і перспективи нових методів діагностики і лікування

- Наукова програма заходу охоплює питання:**
- епідіміології захворювань органів травлення;
 - етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження);
 - профілактики, діагностики та лікування (в т. ч. хірургічного) захворювань органів травлення;
 - дитячої гастроентерології;
 - міждисциплінарного підходу.

У роботі конференції планують взяти участь провідні вчені України та інших країн.

Детальна інформація про захід розміщена на сайті інституту gastro.org.ua у розділі «Конференції».

У рамках конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній — виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

Здоровье кишечной микрофлоры = здоровье всего организма

МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА

Что это?

Микрофлора кишечника человека является составляющей человеческого организма и выполняет многочисленные жизненно важные функции, которые реализуются как локально, так и на системном уровне; при этом различные виды бактерий вносят свой вклад в это влияние. Вся совокупность микроорганизмов и макроорганизм составляют своеобразный симбиоз, где каждый извлекает выгоды для своего существования и оказывает влияние на партнера. У здоровых лиц в кишечнике насчитывается более 500 видов микроорганизмов.

Их количество огромно! Только представьте: оно в 10 раз больше, чем общее число клеток в нашем организме. Общая масса микрофлоры кишечника составляет от 1 до 3 кг.

Уникальность микрофлоры каждого человека позволяет рассматривать ее как своеобразные «отпечатки пальцев». При этом микрофлора здорового человека идеально адаптирована к потребностям именно его организма, и поэтому ее состав достаточно стабилен на протяжении всей жизни.

Виды бактерий, которые преобладают в кишечнике, являются «хорошими», они сохраняют баланс и обеспечивают нормальную работу желудочно-кишечного тракта. При этом виды, которые вредны для организма, хотя и присутствуют, не способны вызвать расстройство системы или заболевание. Однако под влиянием различных факторов (антибиотики, несбалансированное питание, инфекции и др.) баланс нарушается патогенные виды бактерий разрастаются и их становится больше, а «хорошая» кишечная флора угнетается. В этих случаях необходимо принять меры для восстановления нормального баланса, например использовать специализированные медицинские препараты.

Из чего состоит микрофлора кишечника?

Состав микрофлоры меняется в зависимости от различных уровней пищеварительной системы. Кроме того, на ее состав оказывают влияние и другие факторы, такие как возраст, пол, питание, образ жизни человека и т. п.

В желудочно-кишечном тракте бактерии распределены по-разному: в желудке рост микроорганизмов ограничивается кислой средой (низкий уровень pH), вдоль тонкой кишки их концентрация постепенно увеличивается, а наибольшее количество бактерий располагается в толстом кишечнике.

Анаэробные бактерии, которые могут жить без кислорода, составляют 95% всей микрофлоры, тогда как аэробные бактерии, которым для жизни необходим кислород, — всего 5%.

Стрептококки, бактероиды, лактобактерии и дрожжи преобладают в ротовой полости. Далее эти виды постепенно уступают место грамположительным аэробным и факультативно анаэробным бактериям (которые могут жить с кислородом и без него), таким как лактобациллы и энтерококки. В толстом кишечнике, где находится наибольшее число микроорганизмов, преобладает анаэробная флора, в частности бактероиды.

Формирование нормальной микрофлоры — длительный и сложный процесс. Фактически с рождения человеческий организм начинают заселять различные микроорганизмы, на протяжении нескольких лет происходит созревание сбалансированного микромира. И хотя с возрастом количество и состав микроорганизмов меняется, уникальность и баланс микрофлоры сохраняется в течение всей жизни человека.

Функции

Микрофлора кишечника принимает участие в сложных процессах пролиферации и дифференцировки клеток, выстилающих внутреннюю стенку кишечника. Также она выполняет роль защитного барьера, препятствуя проникновению в организм вредных микробов; регулирует функции иммунной системы, принимает участие в переваривании поступающей пищи, синтезирует различные витамины и другие полезные вещества. Эта сложная экосистема оказывает влияние на здоровье всего организма человека.

Таким образом, можно выделить основные функции микрофлоры кишечника: метаболическую, трофическую (пищевую), защитную и иммунную.

1 Метаболическая функция (функция обмена веществ). Микрофлора кишечника, обеспечивает поглощение нужных электролитов из просвета кишечника, таких как кальций, магний, железо. Синтезирует витамины (фолиевую кислоту, витамин К, витамины группы В и др.). Ферментирует (расщепляет) углеводы (сахар). Последнее приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот, в частности масляной кислоты, которая является основным источником энергии для клеток толстой кишки.

Постоянная активность микроорганизмов обеспечивает человека различными витаминами и микроэлементами. Витамины группы В поддерживают мышцы в тонусе, обеспечивают лучшую производительность и большую выносливость во время физической нагрузки. Витамин В₁₂ необходим для нервной системы.

Продукты жизнедеятельности бактерий (их отходы) также полезны для нашего организма.

Например, короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная), вырабатываемые микрофлорой, являются источником энергии, которая

может быстро использоваться в мышцах, сердце и головном мозге.

2 Трофическая функция (пищевая). Важным эффектом является производство короткоцепочечных жирных кислот, таких как масляная кислота, поскольку они обеспечивают питание (трофику) / являются источником энергии для клеток кишечника и тем самым способствуют физиологической активности толстой кишки. Было доказано, что короткоцепочечные жирные кислоты способны стимулировать пролиферацию (размножение) клеток, выстилающих внутреннюю стенку кишечника.

3 Иммунная функция. Одним из важнейших видов деятельности бактериальной флоры является обмен информацией между микроорганизмами и лимфатической системой. Именно лимфатическая система вырабатывает различные вещества и специальные клетки, которые защищают наш организм от инфекций и других вредных воздействий.

4 Защитная функция. Защита от патогенных (вредных) микроорганизмов осуществляется множеством способов. Слюна, желудочный сок, перистальтика, мембраны эпителиальных клеток, которые выстилают внутреннюю поверхность кишечника, — все это препятствует проникновению инфекций в наш организм. Но первой линией обороны против внешних бактерий является нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Флора желудка повышает кислотность среды (снижает уровень pH), что убивает многие вредные микробы. Кишечная флора действует путем конкуренции, занимая места на эпителии кишечника и отбирая питательные вещества у патогенных микроорганизмов, а также синтезирует специфические белки, такие как бактериоцины, которые непосредственно разрушают патогенные бактерии.

Уникальный баланс

Когда речь идет о здоровье, мы говорим о сердце, мозге или о других органах, часто забывая о микрофлоре, которая играет неосценимую роль во всех бесчисленных жизненно важных функциях нашего организма. Только представьте — около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализованы именно в слизистой оболочке кишечника.

Микрофлору кишечника необходимо рассматривать как отдельный целостный орган и сохранять его уникальный баланс, это условие здоровья всего организма. К сожалению, иногда имеют место нарушения баланса микрофлоры, признаками которых являются расстройства кишечника, диарея, вздутие живота и др.

ДИСБАЛАНС МИКРОФЛОРЫ

Дисбаланс микрофлоры

Здоровье микрофлоры нашего кишечника зависит от общего состояния организма. Множество факторов могут влиять на здоровье микрофлоры, например плохое питание или применение антибиотиков, которые нарушают бактериальную флору. Кроме того, резкие перепады температуры, загрязнение окружающей среды, длительный пищевой дисбаланс, применение гормонов химиопрепаратов, стресс, перенесенные оперативные вмешательства могут негативно влиять на баланс кишечной микрофлоры. Подобно горлу или легким, кишечник могут поражать вирусные или бактериальные инфекции.

В этих случаях количество и разнообразие «хороших» бактерий уменьшается, а численность патогенных («вредных»), напротив, увеличивается, что приводит к плохому самочувствию. Признаки нарушения баланса микрофлоры кишечника — боль в животе, диарея или



запор, вздутие живота, ощущение тяжести, рвота, тошнота, а также общее недомогание и слабость. В чем причина дисбаланса? Уменьшение количества «хороших» бактерий приводит к снижению выработки полезных веществ и витаминов, которые нужны нашему организму. Снижается способность кишечника поглощать питательные вещества и синтезировать защитные средства для борьбы с инфекциями. Поврежденная микрофлора не может защитить организм от проникновения патогенных бактерий и вирусов.

Баланс микрофлоры кишечника уникален для каждого человека, меняется с возрастом и находится в состоянии динамического равновесия. В тех случаях, когда равновесие нарушается по вышеуказанным либо другим причинам, развивается болезненное состояние, которое называется **дисбиозом**.

Причины Кишечные инфекции

Так же, как горло, бронхи или легкие, наш кишечник могут поражать **бактерии** и **вирусы**. Для нормальной работы, кишечник должен быть защищен. В зависимости от места возникновения кишечные инфекции делятся на энтерические и колитические, в зависимости от возбудителя (бактерии или вируса) — на вирусные и бактериальные.

Энтерит — это воспаление слизистой оболочки тонкой кишки. Причинами воспаления могут быть пищевое отравление, пищевая аллергия, потребление чрезмерно холодной пищи или напитков, различные инфекции. Основные симптомы: диарея (жидкие, зловонные испражнения, состоящие из непереваренной пищи с четко определяемыми остатками), боль и спазмы в нижней центральной части живота, лихорадка, обезвоживание, слабость, ощущение общей усталости и, иногда, потеря аппетита. Энтерит часто ассоциируется с воспалительными процессами в желудке (гастроэнтерит) или толстой кишке (энтероколит), особенно если заболевание имеет токсический или аллергический характер.

Колит — это заболевание, которое проявляется частичным или общим воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Чаше встречается у женщин, чем у мужчин. Его могут вызывать различные инфекции (бактериальные или вирусные), пищевое отравление, плохое питание, а также некоторые другие заболевания (например, дивертикулит). Колит бывает хроническим без определенной этиологии (язвенный колит, болезнь Крона). Однако наиболее частой причиной возникновения этого заболевания является длительное состояние психического либо физического стресса. Наиболее характерны для колита спазмообразные боли в животе. Часто первым симптомом является расстройство кишечника при приеме холодной пищи или напитков либо при физическом напряжении. Другими симптомами могут быть диарея (иногда с примесью крови и слизи в испражнениях), тошнота, лихорадка, реже — рвота.

Выделяют особую форму колита — **синдром раздраженного кишечника**, также известный как «нервный колит». Его причиной является тяжелый психический стресс (понос перед экзаменами, важной встречей и т. д.).

Кроме перечисленных выше причин, колит могут вызывать или усугублять такие факторы, как гиперчувствительность к определенным видам продуктов (аллергия), вредные привычки в питании, менструальный цикл у женщин (кишечник весьма чувствителен к изменениям женских половых гормонов) или патологические микроорганизмы, которые нарушают нормальный баланс микрофлоры кишечника.

Антибиотики и другие лекарственные средства

Антибиотики жизненно важны в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, но в большинстве случаев они вызывают побочные эффекты в виде желудочно-кишечных расстройств.

Применение антибиотиков направлено на уничтожение патогенных микроорганизмов, но при этом данные препараты разрушают и нормальную микрофлору кишечника, что приводит к нарушению баланса в микрофлоре кишечника. Поэтому во время антибактериальной терапии развивается дисбиоз. Наиболее подвержены риску возникновения данного побочного действия антибиотикотерапии дети и пожилые люди. У детей это связывают с незрелостью кишечной флоры, а у пожилых людей возрастные изменения в балансе микрофлоры кишечника обуславливают развитие дисбиоза чаще, чем у представителей молодого поколения.

Противовоспалительные, противогриппозные препараты, антидепрессанты, противозачаточные и анксиолитические лекарственные средства могут усиливать проявления дисбиоза, а иногда даже стать причиной его возникновения. Вышеперечисленные препараты, как и антибактериальные средства, могут изменять баланс микрофлоры кишечника.

Рацион и внешние факторы

В течение жизни различные внешние факторы, например специальные диеты для снижения массы тела, длительные поездки в другие страны, сезонные изменения рациона, могут приводить к резким изменениям в привычном питании. Это оказывает негативное влияние на баланс микрофлоры кишечника, в результате появляются такие симптомы, как диарея, боль в животе, вздутие и др.

Даже резкая перемена климата (холодного на жаркий и наоборот), что часто бывает во время путешествий, или просто резкие колебания температуры (например, летом выход из помещения, охлаждаемого кондиционером, на улицу), также могут влиять на здоровье микрофлоры.

Пищевая непереносимость

Главными причинами развития пищевой непереносимости считают рацион и образ жизни человека. Сидячий образ жизни, курение, чрезмерное употребление алкоголя приводят к развитию нарушений в желудочно-кишечном тракте, например таких, как гастрит, колит, боли в животе, вздутие и диарея. Это предвестники будущего проявления пищевой непереносимости какого-либо продукта питания, что также предопределяется генетической предрасположенностью организма либо дисбалансом микрофлоры кишечника.

Стресс и тревога

Наш кишечник можно назвать вторым мозгом. Во время эмбрионального развития головной мозг и кишечник развиваются из одинаковых клеток и одинаково чувствительны к клеткам, которые синтезируют пептиды (вещества на основе белка с гормональным действием).

Это родство между мозгом и кишечником сохраняется даже после эмбрионального периода, с нейроэндокринной точки зрения, эти две структуры находятся в тесной связи на протяжении всей жизни. Таким образом, гормональные вещества, вырабатываемые при раздражении нервной системой, влияют как на мозг, так и на наш кишечник, а следовательно, на кишечную микрофлору. Значит, все, что происходит на уровне головного мозга, в частности состояние стресса и тревоги, как правило, влияет на функции кишечника, вызывая расстройства различной степени тяжести.

Симптомы

Вздутие живота

Газы в кишечнике образуются постоянно. Человек производит от 400 до 1200 мл газов в сутки. Их объем зависит от количества попадающего в желудочно-кишечный тракт воздуха и от количества газа, производимого микробной флорой. Некоторые микроорганизмы имеют особый фермент, отвечающий за образование водорода и метана в толстой кишке из поступающей ферментированной пищи.

Объем газов, одновременно находящихся в желудочно-кишечном тракте, обычно не превышает 100 мл, но в некоторых случаях выработка газа может увеличиваться и вызывать заметный дискомфорт. Одним из примеров является синдром раздраженного кишечника, который обычно сопровождается чувством вздутия и ощущением тяжести в животе с урчанием, метеоризмом. При этом чувство дискомфорта заметно снижается в период ночного отдыха.

Расстройство кишечника

У каждого десятого человека имеют место проблемы с кишечником (или кишечные расстройства), в частности диарея и запор. Расстройство кишечника проявляется плохим пищеварением, вздутием живота, метеоризмом, запором, чередующимся с диареей, перепадами настроения, нарушением сна, кандидозом, истощением, отрыжкой.

Расстройство кишечника чаще всего возникает в результате нарушения баланса микрофлоры, которое, в свою очередь, вызывается чрезмерным использованием лекарственных средств (в частности, антибиотиков), различными заболеваниями, недавней операцией, сидячим образом жизни, стрессом, а прежде всего — неправильным питанием. Поспешные, нерегулярные или



чрезмерно большие приемы пищи, разговоры во время еды, жевательная резинка, избыточное потребление газированных напитков или рацион, бедный фруктами и овощами и богатый сахарами и жирами, могут способствовать нарушению баланса микрофлоры кишечника.

Диарея

Диарея — это расстройство кишечника, проявляющееся увеличением содержания жидкости, объема или частоты дефекаций. Дефекация происходит несколько раз в день, иногда и в ночное время. Существует много причин возникновения диареи: инфекция, возникающая в случае употребления продуктов питания, которые содержат патогенные микроорганизмы; ускорение естественных сокращений кишечника, вызванное внезапным воздействием холода; употребление токсичных химических веществ, или испорченных продуктов питания, или продуктов, на которые у человека аллергия, либо чрезмерное потребление алкоголя. Также диарея может сопровождаться другими симптомами, такими как спазмы кишечника, чувство жжения в анусе при прохождении фекалий и общее недомогание. В наиболее серьезных случаях могут наблюдаться лихорадка (признак инфекции), а также обезвоживание из-за потери жидкости.

Боль в животе

Боль в животе может быть различной интенсивности и обычно проявляется в поддиафрагмальной, наджелудочной областях, а также распространяться в область малого таза и другие области проекции расположения кишечника. Различают два типа боли в животе. Первый тип — схваткообразная боль (колики), во время которой наблюдается спонтанное чередование острой фазы и фазы ремиссии. Другим типом является непрекращающаяся боль, которая не изменяет интенсивность при дефекации или выводе газов. Существует множество разных причин боли в животе. В большинстве случаев боль вызвана запорами или неправильным питанием. Проблема становится более сложной, если боль сопровождается лихорадкой, диареей, тошнотой и рвотой, которые вызваны бактериальной или вирусной инфекцией желудка либо кишечника.

Тяжесть в животе

Ощущение тяжести и боль в животе могут быть связаны с расстройством кишечника, диареей и/или запором с разной консистенцией и/или частотой стула. Ощущение тяжести в животе вместе с болью является наиболее частым видом дискомфорта, время от времени эти проявления могут быть достаточно тяжелыми и стать причиной визита к врачу.

Симптомы могут сохраняться в течение длительного времени, прогрессируя с возникновением рецидивов: периоды нормального самочувствия чередуются с периодами повторного появления расстройства; часто вызываются стрессом, неправильным питанием, изменением погоды и приемом лекарственных средств, которые могут влиять на транспорт в кишечнике или вызвать дисбиоз.

Продолжение на стр. 12.

Здоровье кишечной микрофлоры = здоровье всего организма

Продолжение. Начало на стр. 10.



БАЛАНС МИКРОФЛОРЫ

Пробиотики Что это такое?

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотики — это непатогенные для человека микроорганизмы, которые способны восстанавливать нормальную микрофлору органов, а также губительно воздействовать на патогенные и условно-патогенные бактерии. Иными словами, пробиотиками называют микробы, которые в норме составляют микрофлору различных органов человека. Кишечные расстройства и дисбиозы являются показанием для применения пробиотиков.

Очень важно использовать пробиотики, когда нарушается баланс микрофлоры кишечника.

Пробиотики должны уметь преодолевать защитные механизмы человеческого организма и попадать в кишечник, где, прикрепившись к его стенке, бороться с патогенными («вредными») микроорганизмами и восстанавливать баланс микрофлоры.

Критерии выбора

Необходимо знать, как из широкого круга препаратов выбрать наиболее подходящее и эффективное средство для достижения конкретной цели.

Выбор пробиотика для восстановления баланса микрофлоры кишечника, конечно, сделать очень непросто.

Как выбрать пробиотик

Прежде всего нужно выбирать между пробиотиками, которые являются пищевыми добавками, способными дополнить рацион человека и поддержать организм в случае дисбиоза, и пробиотиками, которые являются лекарственными препаратами, способными оказывать терапевтический эффект, восстанавливая физиологический баланс микрофлоры, защищая его и предотвращая возникновение нарушений.

Помимо этого, необходимо учитывать свойства пробиотических микроорганизмов, которые содержатся в препарате, в частности:

- способны ли микроорганизмы пробиотика преодолевать желудочно-кишечный барьер и попадать в кишечник в живом и активном состоянии (желудочно-желчная устойчивость);
- обладает ли используемый пробиотик устойчивостью к антибиотикам, возможно ли его использовать на фоне антибактериальной терапии и сохраняет ли он при этом свои положительные свойства (устойчивость к антибиотикам);
- условия хранения: некоторые пробиотики нужно хранить в холодильнике, а другие — не обязательно. Последние можно употреблять во время путешествий или отпуска, не соблюдая особых условий хранения. Их также можно применять детям в виде горячих напитков и у младенцев, добавляя в бутылочку для кормления (термостойкие);

вкусовые качества: фактор, который играет особую роль при применении препарата у детей; препарат без вкуса легче использовать, добавляя в продукты питания и напитки. В этом случае дети не отказываются от его приема.

МИКРОФЛОРА У ДЕТЕЙ

В момент рождения у ребенка нет микрофлоры. Она начинает формироваться в течение первых минут в результате контакта с микробами матери и микробами из окружающей среды.

Так как первым источником микроорганизмов для новорожденного является флора влагалища матери, способ рождения является фактором, который определяет структуру микрофлоры кишечника новорожденного. При рождении плод является стерильным, но по достижении вагинального канала он инфицируется, контактируя с бактериями влагалища и окружающей среды. В случае кесарева сечения этого контакта не происходит, что приводит к формированию другой структуры микрофлоры, она менее богата лактобациллами. Следовательно, способ рождения является очень важным фактором для развития бактериальной флоры.

Тип кормления также влияет на состав микрофлоры: грудное вскармливание, главным образом, стимулирует рост бифидобактерий, тогда как искусственное способствует колонизации более разнообразной флорой, состоящей из бифидобактерий, бактероидов, фузобактерий и кокков.

Кишечная флора новорожденного состоит более чем из 200 видов микроорганизмов. Они способствуют здоровой работе кишечника, всасыванию питательных веществ, синтезу витаминов и укреплению иммунной системы.

По мере взросления микрофлора кишечника, индивидуальная для каждого человека, постоянно адаптируется.

Бактериальная флора должна сохранять баланс и находиться в равновесии, для того чтобы обеспечивать здоровье и нормальную работу всего организма.

Причины дисбаланса Кишечные инфекции

Вирусы и бактерии могут поражать пищеварительную систему и вызвать желудочные и кишечные заболевания.

Наиболее распространенным заболеванием у менее адаптированных групп с еще незрелой микрофлорой, например у детей, является вирусный гастроэнтерит («желудочный грипп»).

Этот инфекционно-воспалительный процесс поражает слизистую оболочку желудка и кишечника. Для него характерны различные желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, рвота, боль в животе, общая слабость и лихорадка.

Эти симптомы в зависимости от возбудителя и тяжести заболевания могут сохраняться от нескольких дней до нескольких недель.

Заражение вирусным гастроэнтеритом происходит алиментарным путем через тесный контакт с инфицированным человеком: при обмене продуктами питания, напитками или другими предметами, а также при употреблении зараженной пищи или воды.

Вирусные инфекции могут также распространяться воздушно-капельным путем при кашле или чихании.

В желудочно-кишечном тракте бактерии и вирусы вызывают воспаление и разрушение части слизистой оболочки стенки кишечника. Воспаление приводит к образованию слизи, похожей на желеобразную мокроту, а в серьезных случаях — гноя и крови, которые выводятся с калом. При поражении желудка эти симптомы могут сопровождаться рвотой.



Потеря жидкости и электролитов, связанная с гастроэнтеритом, может быть не более чем просто неудобством для здорового взрослого человека, однако у детей это может приводить к серьезным последствиям.

Антибиотикотерапия

Антибиотики могут нарушать баланс микрофлоры кишечника и вызывать диарею.

Антибиотикассоциированная диарея может быть обусловлена непосредственным раздражающим действием антибиотика на кишечник и нарушением равновесия микрофлоры — дисбиозом. Антибиотикассоциированная диарея чаще встречается у детей и наблюдается в 20-25% случаев. Она может приводить к госпитализации (или продлению срока пребывания в больнице), преждевременному прекращению антибактериальной терапии или замене антибактериального средства (что не всегда является верным).

В этих случаях необходимо использовать пробиотик, устойчивый к данному антибактериальному препарату, способный восстановить или сохранить физиологический баланс микрофлоры кишечника.

Рацион и внешние факторы

Кишечнику младенца приходится адаптироваться к переменам в питании. При переходе от грудного вскармливания к искусственному или изменении смеси для грудного вскармливания возможно появление таких симптомов, как запор или понос, вздутие живота и метеоризм.

Контакт с новыми продуктами в период отлучения от грудного вскармливания также может вызвать боль в животе, вздутие или приступы диареи.

Изменение погодных условий во время поездок или на отдыхе, значительные перепады температуры окружающей среды (например, в жаркую погоду попадание в закрытые помещения, охлажденные кондиционером) могут представлять серьезную проблему для желудочно-кишечного тракта, постоянно вызывая диарею и боли в животе.

Пищевая непереносимость

Пищевая непереносимость — неспособность переваривать определенные продукты питания. Причиной могут быть так называемые псевдоаллергические реакции, недостаток пищевых ферментов, инфекции и другие реакции, связанные с непереносимостью продуктов.

Непереносимость к различным типам продуктов питания может проявляться множеством признаков, но наиболее распространенными являются кишечные расстройства (вздутие живота, запор, диарея, боль в животе и метеоризм).

Два наиболее часто встречаемых вида непереносимости — это непереносимость сахара (лактозы, сорбита) и непереносимость глютена (целиакия).

Первая обусловлена дефицитом фермента, который обычно расщепляет сахар. В этом случае сахар не распадается на более простые элементы и не абсорбируется кишечником, вместо этого он всасывает воду посредством осмоса. Затем микрофлора кишечника ферментирует сахар с образованием газа, который вызывает целый ряд желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, метеоризм и вздутие живота. Этот тип пищевой непереносимости достаточно широко распространен и часто является причиной хронических кишечных проблем, таких как синдром раздраженного кишечника.

Целиакия — дисфункция кишечника, которая появляется, когда организм не может переваривать глютен (белок, содержащийся в пшенице, ржи, ячмене и овсе). Симптомы включают диарею, слабость из-за потери веса, раздражительность и спазмы в животе. У детей могут также наблюдаться симптомы недостаточного или нарушенного питания, такие как задержка роста.

Прорезывание зубов

Прорезывание зубов — физиологическое явление, но оно может привести к различным расстройствам, включая обильное слюноотделение, отек и покраснение десен, беспокойство и потерю аппетита.

Появление первичных (молочных) зубов иногда может сопровождаться легкой лихорадкой или диареей.

Когда микрофлора кишечника здорова и сбалансирована, вероятность появления данных расстройств уменьшается.

Симптомы

Диарея

Причины диареи у детей — изменения в рационе, кишечные инфекции, пищевая непереносимость, использование антибиотиков, резкие перепады температуры, прорезывание зубов. Какой бы ни была причина, диарея всегда сопровождается дисбалансом микрофлоры кишечника.

При возникновении данного симптома целесообразно использовать лекарственные препараты, которые содержат споры пробиотических микроорганизмов. Они помогают сократить кратность, стабилизировать консистенцию стула и в конечном счете решить проблему.

Боль в животе

Боль в животе является очень распространенным и частым симптомом у детей.

Она может быть постоянной или появляться и исчезать, как спазмы. Она различна по степени тяжести, может быть острой. Боль в животе может вызвать недомогание или чувство тяжести в желудке.

Если причиной заболевания является бактериальная или вирусная инфекция в желудке и кишечнике, боль в животе будет сопровождаться такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея, лихорадка, бледность.

Вздутие живота

Вздутие живота проявляется ощущением тяжести, вызванным чрезмерным газообразованием в желудке и/или кишечнике.

В детстве этот симптом часто связан с различными состояниями — от вирусного гастроэнтерита до пищевой непереносимости и колик, вызванных чрезмерным газообразованием.

Колики

Колики являются очень распространенным явлением у новорожденных и, как правило, исчезают примерно на третьем-четвертом месяце жизни младенца. Колики, возникающие время от времени, характерны для дисбиоза кишечника. Лечение этого состояния приводит к улучшению общего самочувствия ребенка.

Споры *Bacillus clausii* содержатся в пробиотике Энтерожермина®

Спора — это прочная оболочка, в которой содержится бактерия (*Bacillus clausii*). Она позволяет микроорганизмам преодолеть желудочно-кишечный барьер (**желудочно-желчная устойчивость**). Оболочка сбрасывается только тогда, когда условия окружающей среды пригодны для выживания и пролиферации бацилл. Когда *Bacillus clausii* попадает в кишечник и находит подходящую среду, он освобождается от оболочки и активируется. Именно благодаря спорам, этой устойчивой оболочке, двум миллиардам бактерий в препарате Энтерожермина® удается преодолеть неблагоприятные условия и достичь кишечника живыми и активными.

Устойчивость *Bacillus clausii* к различным антибиотикам также имеет огромное значение: фактически эти микроорганизмы способны выживать при одновременном приеме с любыми антибиотиками.

Высокая термостойкость *Bacillus clausii* делает Энтерожермину удобной в применении и хранении. Ее можно употреблять вместе с горячими напитками, не нужно хранить в холодильнике, удобно брать с собой в дорогу.

Механизм действия *Bacillus clausii*

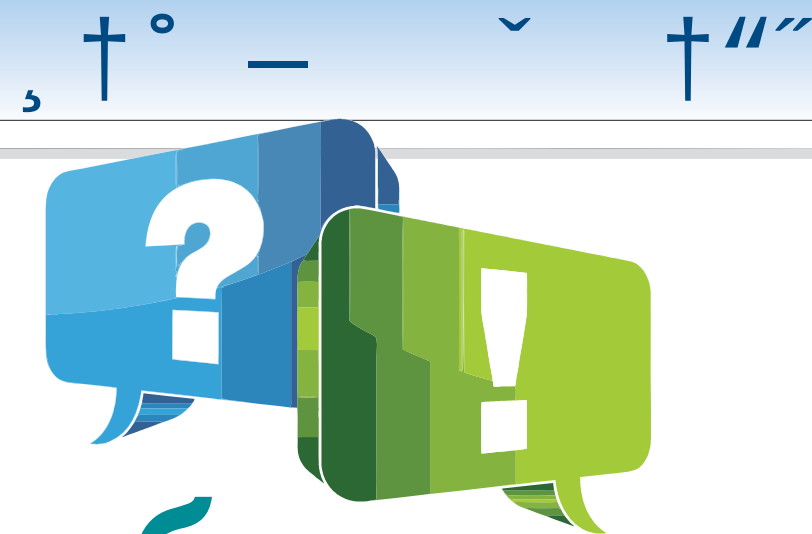
При пероральном приеме споры *Bacillus clausii* благодаря высокой устойчивости к химическим и физическим воздействиям проходят сквозь желудочно-желчный барьер и достигают кишечника невредимыми. Там в благоприятных условиях они превращаются в метаболически активные вегетативные клетки, после чего связываются с эпителиальными клетками кишечника, размножаются и проявляют целый ряд благоприятных эффектов, направленных на восстановление физиологического баланса микрофлоры.

Bacillus clausii способен синтезировать антимикробные вещества (бактериоцины), которые ограничивают рост различных патогенных бактерий. Также они влияют на иммунную систему, стимулируя рост антител (иммуноглобулина А), и снижают уровень лимфоцитов.

Благодаря своей способности синтезировать различные витамины, например витамины группы В, *Bacillus clausii* способствует коррекции дисвитаминоза, вызванного применением антибиотиков.

Все эти пробиотические свойства *Bacillus clausii* могут использоваться для профилактики и лечения дисбиоза кишечника, который сопровождается метеоризмом, болями в животе, острой диареей, антибиотикассоциированной диареей и другими кишечными расстройствами.

3y



Пробиотики: вопросы и ответы

? Почему так важно сохранять баланс микрофлоры кишечника?

Микрофлора кишечника выполняет множество важных функций, например таких, как участие в процессах пищеварения, синтезе витаминов, микроэлементов и других полезных веществ. Кроме того, она играет роль защитного барьера, препятствуя проникновению вредных бактерий, и регулирует функции иммунной системы организма. Поэтому микрофлора кишечника важна для здоровья организма в целом.

? Как сохранить здоровье кишечника и баланс его микрофлоры?

Сохранить нормальный кишечный баланс помогут здоровое питание, отказ от употребления алкоголя. Необходимо также избегать резких перепадов температур. При появлении признаков нарушения баланса микрофлоры кишечника (боль в животе, вздутие живота, понос и другие кишечные расстройства) либо при приеме антибиотиков, отрицательно влияющих на кишечную микрофлору, необходимо использовать специальные пробиотические лекарственные средства, которые способствуют восстановлению физиологического баланса.

? Каким образом возникают инфекции, опасные для кишечника?

Основной путь проникновения инфекции в организм — оральный. Источником кишечных инфекций могут быть зараженные пищевые продукты или напитки. Другой возможный путь инфицирования — антибиотики. Их использование может привести к увеличению численности условно-патогенных («вредных») микробов, которые в норме находятся в балансе с полезными микроорганизмами. В результате может развиваться инфекционное заболевание.

? Могут ли антибиотики изменить микрофлору кишечника?

Антибиотики могут влиять на физиологическое равновесие кишечной флоры. Действительно, кроме активности в отношении бактерий, вызвавших инфекционный процесс, антибиотики также влияют на кишечную микрофлору, нарушая баланс между «хорошими» и «плохими» бактериями в пользу последних. Это приводит к дисбиозу кишечника, который проявляется такими расстройствами, как диарея, вздутие живота, боли в животе и др.

? Восстанавливают ли препараты-пробиотики баланс микрофлоры кишечника?

Пробиотиками называют живые активные микроорганизмы, которые при применении в надлежащих количествах оказывают полезное воздействие на организм в целом. В частности, они усиливают защитный барьер кишечника, предотвращают желудочно-кишечные расстройства.

Соответственно, пробиотические лекарственные средства, восстанавливающие баланс микрофлоры, являются препаратами, которые могут оказывать положительное влияние на микрофлору кишечника и способствовать достижению ее физиологического баланса.

? Могут ли стресс и тревога нарушать микробную флору?

Кишечник часто называют «вторым мозгом». Подобное определение имеет научное обоснование. Во время эмбрионального развития мозг и кишечник чувствительны к воздействию одинаковых веществ на основе белков с гормональной активностью. Некоторые гормональные вещества, вырабатываемые при стимуляции нервной системы, влияют как на мозг, так и на кишечник и, как следствие, на кишечную бактериальную флору. Таким образом, все, что происходит на уровне головного мозга, в частности состояние стресса и тревоги, как правило, влияет на функции кишечника и вызывает расстройства различной степени тяжести.

? В чем разница между пробиотиками и так называемыми молочными ферментами?

Оба термина обычно используются как синонимы, однако дефиниция «молочные ферменты» на самом деле относится к микроорганизмам, которые производят молочную кислоту. Таким образом, молочные ферменты являются подгруппой пробиотиков. Последние включают в себя различные виды полезных микроорганизмов, которые могут оказывать положительное влияние на микрофлору кишечника, а также на состояние здоровья человека в целом.

? В чем разница между йогуртом, который содержит пробиотики, и пробиотическими лекарственными препаратами, которые восстанавливают микрофлору кишечника и продаются в аптеках?

Йогурты, содержащие пробиотики, являются обогащенными продуктами питания с добавлением одного или нескольких основных пробиотических веществ. Они не обладают терапевтическим эффектом и не могут предотвращать нарушений кишечной бактериальной флоры.

В аптеках можно приобрести пищевые добавки на основе пробиотиков и пробиотические лекарственные препараты. Добавки предназначены для дополнения рациона и могут способствовать восстановлению кишечного баланса. В случае, когда необходимо обеспечить лечебный и профилактический эффекты, целесообразно применять пробиотические препараты, такие как Энтерожермина®, обладающие доказанными терапевтическими и профилактическими свойствами при желудочно-кишечных заболеваниях и дисбиозе.

Пробиотики-психобиотики: роль здоровья микрофлоры кишечника в патогенезе и лечении психосоматических заболеваний

Двусторонняя связь между головным мозгом и кишечником была обнаружена в исследованиях, проведенных еще в XIX в. и показавших, что эмоциональное состояние человека может изменять функцию желудочно-кишечного тракта. Одним из лучших примеров является работа военного хирурга W. Beaumont (1833), который наблюдал гастральную секрецию через фистулу желудка у пациента и отметил связь между настроением и пищеварительной функцией. Ранняя постнатальная жизнь у млекопитающих является периодом активной бактериальной колонизации. Нормальная, или комменсальная, микробиота колонизирует гастроинтестинальный тракт млекопитающих сразу после рождения и остается в нем на протяжении всей жизни. У человека дистальные отделы кишечника содержат 10^{14} - 10^{15} бактерий, что в 10-100 раз больше, чем количество эукариотических клеток макроорганизма (10^{13}). Взаимодействие между комменсальной микробиотой и хозяином является взаимовыгодным; наличие комменсальных микроорганизмов необходимо для нормальной иммунной функции, пищеварительных процессов и других аспектов физиологии человека, а также, как было установлено недавно, для нормального развития и функционирования головного мозга.

Связь между автономной и кишечной нервной системой

Сигнальные пути между головным мозгом и пищеварительным трактом включают симпатические и парасимпатические нервы, а также нейроны кишечной нервной системы (КНС). Симпатическая нервная система (СНС) иннервирует сосуды гастроинтестинального тракта, КНС, собственную пластинку и пейеровы бляшки, содержащие Т-лимфоциты. Роль СНС заключается в регуляции моторики, кровотока, барьерной функции и активации иммунной системы кишечника. Недавно было установлено, что блуждающий нерв, относящийся к парасимпатической нервной системе, является одним из основных сигнальных путей между кишечной микробиотой и головным мозгом. КНС, также называемая «вторым мозгом», включает внутренние первичные афферентные нейроны, двигательные нейроны и глиальные клетки, формирующие межмышечное и подслизистое сплетение, иннервирующие весь пищеварительный тракт (J.B. Furness, 2012). Установлено, что КНС играет ключевую роль в нормальном функционировании кишечника, прежде всего путем регуляции двигательной и секреторной функций.

В свою очередь, взаимодействие между микробиотой и КНС является главным фактором, влияющим на ось «кишечник — головной мозг». Доказательства связи микробиоты и КНС получены в недавно проведенных экспериментальных исследованиях на стерильных мышцах (J. Collins et al., 2014; K.A. McVey Neufeld et al., 2013). Такие мыши не имеют комменсальной интестинальной микрофлоры и представляют собой модель неразвитой иммунной системы. Уже на 3-й день у стерильных мышечей отмечаются выраженные структурные и функциональные изменения (J. Collins et al., 2014). Межмышечные сплетения тощей и подвздошной кишок приобретают дезорганизованную решетчатую структуру со сниженным количеством ганглиев и более тонкими нервными волокнами. Кишечная моторика, оцениваемая по частоте и амплитуде спонтанных мышечных сокращений, у стерильных мышечей значительно нарушена, однако восстанавливается после колонизации комменсальной микрофлорой.

Нейропсихологические расстройства

На сегодня доказано, что здоровая микрофлора играет важнейшую роль в развитии человека, в частности в формировании иммунной системы и поддержании метаболизма (A.J. Macpherson, N.L. Harris, 2004). Исследования человеческого микробиома показали, что кишечная микрофлора оказывает значимое влияние на развитие головного мозга, поведение и настроение. В исследовании L.V. Hooper и соавт. (2001) здоровые женщины на протяжении 4 нед употребляли ферментированное молоко, обогащенное смесью пробиотических штаммов, включая *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis* subsp. В результате было продемонстрировано достоверное влияние пробиотиков на эмоциональные центры. В исследовании M. Messaoudi и соавт. (2011) 30-дневный прием смеси пробиотиков, содержащей *Lactobacillus helveticus* и *B. longum*, уменьшал показатели тревоги и депрессии, а также снижал уровни

гормона стресса кортизола у здоровых добровольцев. Положительное воздействие на эмоциональный фон могут оказывать и пребиотики. Так, в исследовании K. Schmidt и соавт. (2014) назначение смеси пребиотиков (олигосахаридов, способствующих росту полезных комменсальных бактерий) здоровым добровольцам сопровождалось снижением уровней кортизола при пробуждении и повышением внимания на положительные стимулы по сравнению с отрицательными (по данным нейроэмоционального теста). Таким образом, связь между кишечной микробиотой и эмоциями у здоровых лиц можно считать доказанной.

Депрессия — комплексное хроническое расстройство, связанное со многими генетическими и внешними факторами. Депрессия часто описывается как подавленное настроение, утрата интереса или способности получать удовольствие от жизни, продолжающиеся на протяжении 2 нед и более. При этом должны присутствовать по крайней мере 5 дополнительных симптомов, вызывающих клинически значимое нарушение профессионального, социального или персонального функционирования, такие как значительное непреднамеренное снижение или повышение массы тела, бессонница или избыточная сонливость, повышенная утомляемость и утрата энергии, ощущение беспомощности или чувства вины, снижение способности мыслить или концентрироваться, а также повторяющиеся мысли о смерти (American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force, 2013). Недавно было установлено, что развитие депрессии связано с нарушениями кишечной микрофлоры (S. Dash et al., 2015). Предполагается, что бактерии, находящиеся в кишечнике, влияют на головной мозг посредством гуморальных и нейрональных механизмов оси, при этом значимую роль играет блуждающий нерв.

A. Naseribafrouei и соавт. (2014) изучили фекальную микробиоту у 37 пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и у 18 здоровых добровольцев без депрессии. Среди множества выявленных различий наиболее выраженным было снижение общего содержания *Bacteroidetes* у больных с депрессией, при этом увеличилось количество представителей рода *Alistipes* (тип *Bacteroidetes*). Интересно, что в экспериментальных исследованиях содержание *Alistipes* значительно повышалось после стресса (M. Fremont et al., 2013). Бактерии рода *Alistipes* также избыточно представлены в кишечнике при синдроме хронической усталости и синдроме раздраженного кишечника (СРК), что указывает на наличие общего патогенетического механизма в развитии многих заболеваний, включая коморбидную тревогу и депрессию. Предполагается, что *Alistipes* повышают уровень системного воспаления и могут способствовать развитию депрессии по воспалительным сигнальным путям (K.M. Bangsgaard Bendtsen et al., 2012). С другой стороны, доказано, что уровни *Alistipes* и других представителей кишечной микробиоты можно модифицировать путем изменения рациона питания (L.A. David et al., 2014).

Повышенная тревожность и депрессия часто сопутствуют многим соматическим заболеваниям, при этом установлена связь между кишечной микробиотой и психологическими симптомами. Например, назначение пробиотического штамма *L. casei* Shirota уменьшало



тревогу у пациентов с синдромом хронической усталости (A.V. Rao et al., 2009). Тревога и депрессия являются частыми коморбидными расстройствами у больных с СРК (G. Fond et al., 2014). В исследовании D.B. Silk и соавт. (2009) у пациентов с СРК и клинически значимой тревогой применение пребиотической смеси галакто-олигосахаридов в течение 4 нед снизило проявления тревожности и значительно улучшило качество жизни. По данным I.B. Jeffery и соавт. (2012), повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с СРК статистически значимо коррелирует с тревогой и депрессией.

Расстройства спектра аутизма (РСА) — нарушение нейроразвития, при котором роль кишечной микрофлоры является доказанной. РСА включают ряд отклонений поведения, проявляющихся нарушением социального взаимодействия и недостаточными коммуникативными навыками. Точная природа РСА не установлена; предполагается участие генетических и внешних факторов. В обзоре, посвященном оценке роли микрофлоры в этиологии РСА, приводится ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что микрофлора пациентов с РСА отличается от таковой здоровых лиц. В частности, у детей с РСА отмечается повышенное содержание бактерий рода *Clostridium*, также более высокие концентрации продуктов ферментации бактерий, аммиака и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (L. Wang et al., 2012). Роль кишечной микробиоты при РСА подтверждается данными исследования J.W. Critchfield и соавт. (2011), в котором применение антибиотиков и пробиотиков приводило к уменьшению поведенческих нарушений и улучшению коммуникативных способностей пациентов с РСА.

Нарушения метаболизма

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, было продемонстрировано, что нарушения микробиоты кишечника способствуют развитию ожирения (S.F. Clarke et al., 2013) (рис. 1). Кишечная микрофлора здорового человека и больного ожирением отличается по составу и разнообразию (F. Backhed et al., 2004). Нормальная интестинальная микробиота включает несколько родов, в т. ч. *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, составляющих около 90% всей микрофлоры кишечника человека (P.B. Eckburg et al., 2005). На сегодня появляется все больше доказательств того, что кишечная микробиота является модулятором генотипа ожирения посредством повышения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). В исследовании J. Fernandes и соавт. (2014), в котором сравнивали рацион питания, фекальную концентрацию КЦЖК и профиль микрофлоры кишечника у 52 участников с нормальным весом (индекс массы тела — ИМТ — $<25 \text{ кг/м}^2$) и у 42 пациентов с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$), была обнаружена положительная корреляция между логарифмом F/B + КЦЖК и ИМТ. Аналогичные результаты были получены в исследовании S. Rahat-Rozenbloom и соавт. (2014), в котором у пациентов с избыточной массой тела и ожирением отмечено более высокое относительное содержание *Firmicutes*, а также повышенные соотношение F/B и концентрация КЦЖК по сравнению

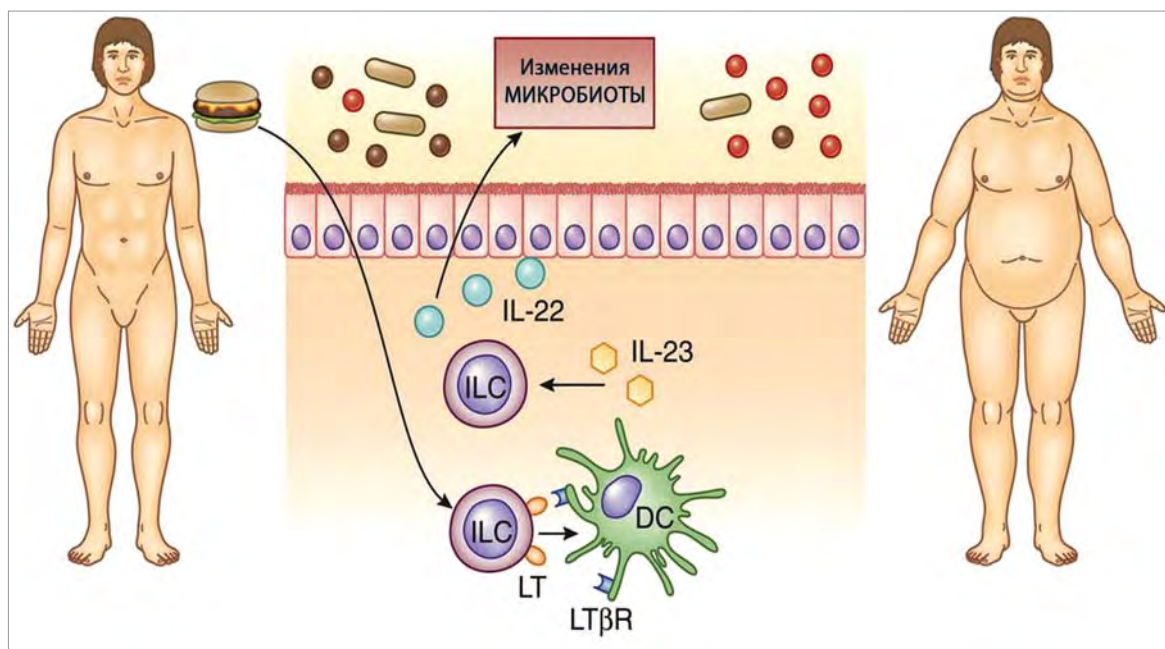


Рис. 1. Роль диеты с высоким содержанием жиров и изменений кишечной микробиоты в развитии ожирения. Первичные лимфоидные клетки (ILC) продуцируют лимфотоксин (LT). Активация рецепторов лимфотоксина LTβR в дендритных клетках (DC) повышает продукцию интерлейкина (IL)-23, что, в свою очередь, активирует синтез IL-22 в ILC. IL-22 повышает защитную функцию слизистой оболочки кишечника в отношении интестинальных патогенов путем индукции синтеза противомикробных пептидов в эпителиальных клетках. При дисбалансе кишечной микрофлоры в сочетании с высокожировой диетой продукция IL-22 снижается, что повышает инсулинорезистентность и способствует развитию ожирения

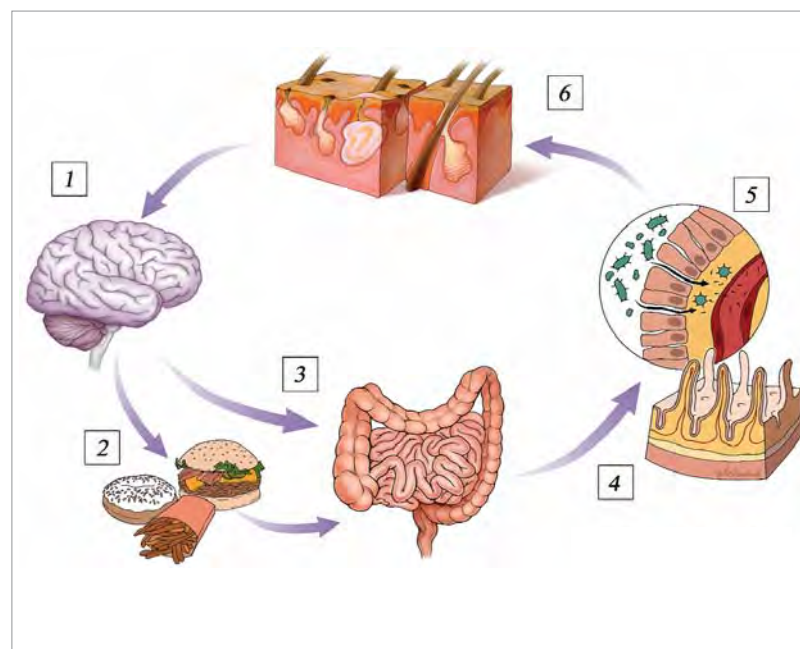


Рис. 2. Предполагаемый патогенез акне при участии оси «кишечник – головной мозг». Психологический дистресс (1) самостоятельно или в сочетании с диетой с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки (2) вызывает изменения моторики (3) и микробиоты кишечника (4). Повышение воспаления и окислительного стресса, увеличение концентрации субстанции P в сочетании со снижением чувствительности к инсулину вследствие эндотоксемии приводят к развитию акне (6)

с соответствующими показателями у пациентов контрольной группы с нормальным весом.

Кишечная микрофлора может влиять на метаболизм различными путями, такими как регуляция высвобождения гастроинтестинальных гормонов и продукции витаминов, облегчение расщепления и переваривания нутриентов, а также депонирование жиров, что в совокупности повышает эффективность извлечения калорий из пищи (P.D. Cani, N.M. Delzenne, 2011). В частности, выявляемые в большом количестве у пациентов с ожирением Firmicutes экспрессируют гены, кодирующие ферменты, которые расщепляют неперевариваемые полисахариды, увеличивая таким образом энергетическую ценность пищи. КЦЖК также опосредуют развитие ожирения, поскольку более высокое соотношение F/B приводит к повышению продукции КЦЖК и, соответственно, к доступной для колоноцитов энергии, что в итоге реализуется набором веса.

Гастроинтестинальные расстройства

Дисбаланс интестинальной микрофлоры ассоциируется со многими заболеваниями пищеварительного тракта. Одним из наиболее изученных примеров такой взаимосвязи является СРК, которым страдают около 20% населения (J.M. Torgu, R.M. Golub, 2011). Это хроническое заболевание, поражающее толстую кишку и проявляющееся такими симптомами, как спазмы и боль в животе, вздутие, повышенное газообразование, запор и диарея. Установлено, что данные симптомы вызываются повышенной или сниженной сократимостью гладких мышц кишечника, однако неизвестно, чем обусловлены эти нарушения сократимости. В патогенезе СРК играют роль непереносимость определенных продуктов, стресс и некоторые гормоны, однако в наибольшей степени это заболевание связано с дисбалансом кишечной микрофлоры. I.B. Jeffery и соавт. (2012) с помощью метода пиросеквенирования изучали профили фекальной микробиоты у 37 пациентов с СРК и у сопоставимых по полу и возрасту 20 здоровых лиц и установили, что так называемая микробная сигнатура может быть связана с клиническим фенотипом заболевания. В частности, от здоровой популяции больные с СРК больше всего отличаются увеличением содержания Firmicutes и уменьшением количества Bacteroidetes. В исследовании G. Kim и соавт. (2012) при изучении бактериальных культур 320 пациентов была обнаружена прямая связь между СРК и избыточным ростом микробиоты: синдром избыточного бактериального роста (СИБР) отмечался у 37,5% больных с СРК по сравнению с 10% пациентов без СРК. Кроме того, установлено, что избыточный рост бактерий в тонком кишечнике чаще наблюдается у пациентов с более тяжелой формой СРК с преобладанием диареи.

СИБР — гастроинтестинальное заболевание, вызываемое повышением количества и видового разнообразия бактерий в тонком кишечнике. Распространенность СИБР в популяции не установлена, однако предполагается его значительная гиподиагностика, что обусловлено его неизвестной этиологией и вариативной клинической картиной (от бессимптомных форм

до множественных неспецифических симптомов, таких как вздутие, флатуленция, боль и дискомфорт в животе, многие из которых также характерны для СРК) (R. Khoshini et al., 2008). В более тяжелых случаях СИБР может проявляться мальабсорбцией, снижением массы тела, дефицитом витаминов и нутриентов, поражением печени и кожными симптомами, такими как розацеа и акне (J. Bures et al., 2010) (рис. 2). Одним из наиболее тяжелых осложнений СИБР является D-лактатацидоз, вызываемый избыточным ростом лактобактерий. Последние ферментируют невосасающиеся сахараиды в D-изомер молочной кислоты, который не может метаболизироваться организмом человека (J. Bures et al., 2010).

Концепция того, что долгосрочные функциональные изменения головного мозга связаны с заболеваниями пищеварительного тракта, подтверждается результатами исследования (G.V. Hall et al., 2010). Магнитно-резонансная томография, проводимая во время растяжения толстой кишки, показала различные паттерны активации центральной нервной системы у здоровых добровольцев и у пациентов с СРК. В частности, у больных с СРК наблюдалась повышенная активация аффективных областей головного мозга в ответ на болезненные висцеральные стимулы, а у здоровых участников отмечалась более выраженная активация центров возбуждения и внимания.

Модулирование микробиоты и перспективы терапии

Учитывая важную роль кишечных бактерий в здоровье человека, модулирование микробиоты может рассматриваться в качестве перспективного метода лечения различных заболеваний. Применение пробиотиков и антибиотиков при нейробиопсихических нарушениях, таких как тревога и депрессия, изучалось преимущественно в экспериментальных исследованиях у животных. Тем не менее появляются все новые доказательства того, что пробиотики могут уменьшать тревожные и депрессивные симптомы у человека. Например, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании здоровые добровольцы, на протяжении 30 дней получавшие смесь пробиотических штаммов, имели значительно более низкий уровень психологического дистресса по сравнению с участниками контрольной группы, принимавшими плацебо (M. Messaoudi et al., 2011). В другом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием в целом здоровых лиц с легкими проявлениями депрессии 3-недельный прием молока, содержащего пробиотик, привел к значительному уменьшению таких проявлений по сравнению с контрольной группой (употребление обычного молока) (E. Barrett et al., 2012).

Нарушения кишечной микробиоты, а именно 10-кратное увеличение содержания клостридий и большее разнообразие микрофлоры, обнаруживаются у значительного количества детей с аутизмом. Предполагается, что с помощью пробиотиков можно уменьшить воспаление, восстановить барьерную функцию кишечного эпителия и ослабить поведенческие симптомы, ассоциированные с аутизмом.

Нарушение состава кишечной микрофлоры может способствовать развитию ожирения. Соответственно,

модулирование микробиоты кишечника у пациентов с избыточной массой тела и ожирением является перспективным методом борьбы с ожирением и связанными с ним заболеваниями. Такое модулирование может осуществляться различными способами, в том числе с помощью пробиотиков, антибиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. Эффективность пробиотиков продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, употребление ферментированного молока, содержащего пробиотические штаммы, на протяжении 12 нед приводило к снижению ИМТ. При прекращении употребления вес пациентов возвращался в исходному, что указывает на необходимость длительного приема пробиотиков для поддержания благоприятных эффектов (Y. Kadooka et al., 2013). В экспериментальных исследованиях антибиотики также продемонстрировали эффективность. Ванкомицин значительно уменьшал относительное содержание Firmicutes и Bacteroidetes, что сопровождалось меньшим набором веса, снижением уровней глюкозы и триглицеридов натощак (E.F. Murphy et al., 2013). Перспективным методом также является трансплантация фекальной микробиоты. В исследовании A. Vrieze и соавт. (2012) пересадка микробиоты от здоровых добровольцев с нормальным весом пациентам с метаболическим синдромом повышала у них чувствительность к инсулину и через 6 нед обеспечила достоверное снижение массы тела.

Интересно, что модуляция кишечной микробиоты может способствовать профилактике острых респираторных инфекций и появлению гриппоподобных симптомов у детей. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 326 детей в возрасте от 3 до 5 лет рандомизировали для получения Lactobacillus acidophilus (n=110), L. acidophilus и B. animalis lactis Bi-07 (n=112) или плацебо (n=104) 2 р/день на протяжении 6 мес. В конце этого периода частота и продолжительность лихорадки, кашля и ринореи в двух группах пробиотиков были значительно ниже по сравнению с таковыми в группе плацебо (G.J. Leyer et al., 2009).

Чем больше проводится исследований, тем очевиднее, что кишечная микробиота оказывает значимое влияние практически на все органы и системы макроорганизма. Результаты приведенных в настоящей работе исследований подчеркивают важную роль микрофлоры кишечника для человека в норме и при патологии. В этом контексте возникло понятие «психобиотики» — пробиотики, которые при поступлении в организм в достаточном количестве способны принести пользу для здоровья пациентов, страдающих психосоматическими заболеваниями. По мнению ученых, психобиотики располагают огромным потенциалом для лечения депрессии и других связанных со стрессом расстройств.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Источник: Zhou L., Foster J.A. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Mar 16; 11: 715-723.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Пробиотики в пульмонологии: необходимость или излишество?

В 2010 г. журнал Science перечислил важнейшие научные достижения первого десятилетия XXI в. Особое место среди главных научных событий было отведено изучению микробиома (совокупности микроорганизмов, населяющих организм человека). В настоящее время имеется множество данных доказательной медицины, подтверждающих, что в норме микробиом вносит значительный вклад в поддержание иммунитета, улучшая состояние здоровья человека. Однако его количественные и качественные характеристики могут подвергаться различным модификациям как вследствие изменения пищевых привычек, так и на фоне приема антибактериальных препаратов. В настоящее время активно изучается возможность восстановления состава и функции микробиома при помощи живых микроорганизмов (пробиотиков). Несмотря на то что точные механизмы воздействия пробиотиков на организм человека до конца не изучены, установлено, что они оказывают протекторное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и модулируют иммунную систему слизистых оболочек (E. Mortaz et al., 2013).

Первоначально пробиотики активно применялись при заболеваниях ЖКТ, потом — с целью профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. В последние годы появилось множество публикаций, освещающих эффективность применения живых микроорганизмов при патологии респираторной системы. Стоит ли применять пробиотики при заболеваниях дыхательного тракта? Это необходимая мера или излишество? Предлагаем читателю самостоятельно ответить на эти вопросы после ознакомления с представленными ниже данными.

Вирусные инфекции дыхательных путей

Любой человек хотя бы раз в жизни испытал все «прелести» знакомства с респираторной вирусной инфекцией — лихорадку и общую слабость, ринорею и конъюнктивит, головную боль и надсадный кашель. Стремясь облегчить состояние больных, многие ученые предлагают расширить объем медикаментозной помощи и использовать пробиотические препараты для лечения вирусной инфекции дыхательных путей. По мнению большинства исследователей, применение пробиотиков при респираторных инфекциях позволяет достичь замечательных результатов: сократить длительность заболевания, уменьшить интенсивность патологических симптомов, повысить качество жизни.

Например, по данным E. Guillemand и соавт. (2010), прием кисломолочного продукта, содержащего пробиотические штаммы *Lactobacillus casei* DN-114 001, в количестве 200 г/сут приводит к уменьшению длительности эпизода респираторной вирусной инфекции по сравнению с применением контрольного нежирного кисломолочного продукта (6,5 дней vs 8 дней соответственно; $p=0,008$). Эти данные были получены в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором приняли участие 1072 пожилых добровольца (средний возраст — 76,0 лет), из которых 537 пациентов принимали пробиотик, а 535 человек получали контрольный нежирный кисломолочный продукт. В данном РКИ был зафиксирован еще один интересный факт: суммарная длительность вирусной инфекции дыхательных путей при приеме пробиотика была достоверно ниже, чем в контрольной группе (7 vs 8 дней; $p=0,009$). В то же время E. Guillemand и соавт. с разочарованием констатировали, что применение *Lactobacillus casei* DN-114 001 не оказало значимого влияния на такие показатели, как тяжесть заболевания и выраженность лихорадки, качество жизни и иммунный статус.

Уменьшение длительности острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей при приеме ферментированного молока, содержащего *Lactobacillus casei* (штамм Shirota), подтвердили также R. Fujita и соавт. (2013). Подсчитав среднюю длительность эпизода вирусной инфекции, ученые установили, что пациенты, получавшие эти пробиотические штаммы, выздоравливали быстрее, чем больные из контрольной группы, принимавшие плацебо (3,71 vs 5,4 дня соответственно; $p<0,05$).

Похуже данные получили T.J. Smith и соавт. (2013), наблюдая за 198 студентами, проживающими в кампусе Фрамингемского государственного университета. За период наблюдения все участники перенесли ОРВИ. Оказалось, что студенты ($n=101$), принимавшие комбинированный пробиотик (*Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12) на протяжении 12 нед, легче переносили респираторную вирусную инфекцию, чем учащиеся, получавшие плацебо ($n=97$).

Исследователи отметили еще несколько интересных фактов. Средняя длительность заболевания в группе пробиотика была на 2 дня меньше, чем в группе плацебо ($p=0,001$), а качество жизни студентов, принимавших пробиотик, было выше, чем у учащихся, получавших плацебо ($p<0,05$). Кроме того, студенты основной группы реже пропускали занятия в университете, чем представители контрольной группы (средние различия 0,2 дня; $p=0,002$).

Еще одно интересное РКИ было проведено на базе государственной средней школы в зимний период (S. Rerksupaphol et al., 2012). В этом РКИ приняли участие дети в возрасте 8-13 лет, которых рандомизировали для приема двухкомпонентного пробиотика (*Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*; $n=40$) или плацебо ($n=40$) 2 р/день на протяжении 3 мес. Проанализировав первичные (появление любого клинического признака простуды на протяжении 3-месячного периода наблюдения) и вторичные (диарея, применение антибиотиков, отсутствие ребенка в школе по любой причине, а также по причине респираторной вирусной инфекции, длительность всех симптомов заболевания) конечные точки, ученые констатировали следующие факты. На протяжении всего периода наблюдения 77% детей, принимавших пробиотик, предъявляли жалобы на появление по крайней мере одного симптома простуды, тогда как в группе плацебо 95% пациентов отмечали возникновение хотя бы одного клинического проявления вирусной инфекции ($p=0,048$). S. Rerksupaphol и соавт. отметили, что по сравнению с приемом плацебо применение пробиотика ассоциировано с низкой вероятностью повышения температуры, появления кашля и ринореи, отсутствия в школе по любой причине или в связи с простудой.

Эффективность и целесообразность применения пробиотиков при респираторных вирусных инфекциях анализировалась в систематических обзорах и метаанализах, причем тщательной статистической обработкой подвергались данные РКИ, проведенные с участием представителей как педиатрической, так и взрослой популяции. Среди метаанализов, изучавших результаты РКИ в педиатрической популяции, следует особо отметить работу группы ученых под руководством S. Liu (2013). Индийские ученые утверждают, что назначение детям пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG позволило снизить риск вирусных инфекций верхних дыхательных путей (1 РКИ, $n=281$, относительный риск (ОР) 0,62; 95% ДИ 0,50-0,78; показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного исхода) 4; 95% ДИ 3-8) и уменьшить количество врачебных назначений антибактериальных препаратов (4 РКИ, $n=1805$, ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91). Кроме того, применение пробиотика было ассоциировано со снижением распространенности острого среднего отита (4 РКИ, $n=1805$, ОР 0,76; 95% ДИ 0,64-0,91; NNT 17; 95% ДИ 11-46). Однако прием пробиотика не влиял на распространенность вирусных инфекций нижних дыхательных путей.

В метаанализе, выполненном S. King и соавт. (2014), оценивалось влияние пробиотиков на длительность острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. Окончательной статистической обработке были подвергнуты результаты 12 РКИ, в которых использовались пробиотики, содержавшие штаммы лакто- и бифидобактерий. Ученые установили, что длительность заболевания у пациентов, принимавших пробиотик, была

значительно меньше, чем в группе плацебо / отсутствия лечения (стандартизованная разность средних -0,31; 95% ДИ от -0,41 до -0,11; $I^2=3\%$) Прием пробиотика способствовал уменьшению длительности заболевания почти на 1 день (взвешенная разность средних (ВРС) -0,77%; 95% ДИ от -1,50 до -0,04; $I^2=80\%$) (без увеличения количества эпизодов заболевания), снижению количества дней нетрудоспособности (ВРС 0,17; 95% ДИ от -0,31 до -0,03; $I^2=67\%$).

Эксперты Кокрановского сотрудничества также внесли свою лепту в изучение этого вопроса. В 2011 г. Q. Нао и соавт. опубликовали результаты метаанализа, в котором исследовалась эффективность пробиотиков в профилактике острых респираторных инфекций. Включив в систематический обзор результаты 10 РКИ с общим количеством пациентов 3451 человек, ученые установили, что пробиотики превосходят плацебо в отношении количества перенесенных эпизодов острых респираторных инфекций: по крайней мере один эпизод ОШ 0,58 (95% ДИ 0,36-0,92), по крайней мере три эпизода ОШ 0,53 (95% ДИ 0,36-0,80), ОР развития острого эпизода респираторной вирусной инфекции 0,88 (95% ДИ 0,81-0,96). Q. Нао и соавт. подчеркнули, что применение пробиотиков позволило сократить количество назначений антибактериальных препаратов (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,45-0,98).

Вакцинопрофилактика гриппа

В настоящее время большое внимание уделяется вакцинопрофилактике гриппа, ведь именно благодаря вакцинации уменьшаются количество летальных исходов, частота возникновения и тяжесть осложнений. Однако эффективность вакцинации у некоторых категорий пациентов может быть существенно снижена: у детей, лиц старше 50 лет, пациентов с сопутствующими заболеваниями и иммунодефицитом хуже формируется полноценный иммунологический ответ.

По мнению некоторых ученых, повысить эффективность вакцинации можно, применяя иммуномодулирующие препараты, в частности пробиотики. Это предположение было неоднократно подтверждено в целом ряде РКИ. Например, испанские ученые под руководством M. Bosch (2012) исследовали способность *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 стимулировать иммунный ответ на вакцинацию у пожилых людей. В этом РКИ приняли участие 60 добровольцев в возрасте 65-85 лет, находящиеся на стационарном лечении. Все волонтеры были вакцинированы трехвалентной вакциной против вируса гриппа (A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161B (H3N2), A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) и B/Malaysia/2506/2004) в рамках кампании по вакцинопрофилактике, проводившейся в Испании в 2006-2007 гг. Добровольцев рандомизировали для приема пробиотика в дозе 5×10^9 КОЕ/сут либо 5×10^8 КОЕ/сут в 20 г сухого обезжиренного молока или плацебо (20 г сухого обезжиренного молока). *Lactobacillus plantarum* назначали через 3-4 мес после вакцинации, длительность приема пробиотика составила 3 мес. Проанализировав результаты РКИ, ученые пришли к выводу, что употребление *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 в течение 3 мес после вакцинопрофилактики гриппа способствует увеличению активности синтеза гриппоспецифических антител IgA и IgG. Исследователи также отметили тенденцию к возрастанию уровня гриппоспецифических антител класса IgM.

В еще одном РКИ тестировалась гипотеза о способности пробиотика увеличивать вероятность сероконверсии после проведения противогриппозной вакцинации (L.E. Davidson et al., 2011). В этом пилотном РКИ приняли участие 42 здоровых взрослых добровольца, которые после введения живой ослабленной противогриппозной вакцины были рандомизированы для приема *Lactobacillus GG* или плацебо 2 р/день на протяжении 28 дней. Исследователи установили, что степень защищенности от штаммов H1N1 и B была субоптимальной у пациентов, получавших пробиотик или плацебо. Спустя 28 дней от момента вакцинации защитный титр относительно вируса гриппа H3N2 имели 84% пациентов, получавших *Lactobacillus GG*, и 55% добровольцев, принимавших плацебо (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,04-3,22; $p=0,048$). Основываясь на полученных данных, исследователи пришли к выводу, что пробиотические штаммы

Lactobacillus GG являются потенциальным иммуномодулятором и могут активно использоваться при необходимости увеличения иммуногенности противогриппозной вакцины.

Польские ученые высказали еще более радикальное мнение. J.M. Radziwill-Bienkowska и соавт. (2014) полагают, что пробиотики можно использовать в качестве штаммов-носителей пероральной противогриппозной вакцины, а наиболее подходящим пробиотиком для этой цели исследователи считают штамм *Lactococcus lactis* IBV477, обладающий выраженными адгезивными и мукоадгезивными свойствами.

Однако не все ученые столь единодушны в этом вопросе. Например, K. Van Puyenbroeck и соавт. (2012) получили несколько иные результаты, наблюдая за 737 здоровыми лицами старше 65 лет. В соответствии с дизайном исследования все волонтеры были рандомизированы для приема пробиотика (2 бутылочки ферментированного молока, содержащего $\geq 6,5 \times 10^9$ живых *Lactobacillus casei* (штамм Shirota); $n=375$) или плацебо (подобные напитки, не содержащие пробиотических бактерий; $n=362$) на протяжении 176 дней. После 21 дня приема пробиотика/плацебо всем пациентам была проведена противогриппозная вакцинация. Проанализировав первичные конечные точки (количество дней с респираторными симптомами, вероятность появления патологических симптомов, титр противогриппозных антител после вакцинации), исследователи установили, что прием пробиотика не влиял ни на вероятность появления респираторных симптомов (ОШ для пробиотика 0,8715; 95% ДИ 0,6168-1,2887), ни на интенсивность иммунного ответа после вакцинации.

ИВЛ-ассоциированная пневмония

Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в 30-40% случаев осложняется аспирацией патогенных микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку, и попаданием их в нижние дыхательные пути, что приводит к развитию воспалительного процесса в легких. В качестве профилактики данного серьезного осложнения у пациентов, находящихся на ИВЛ, применяется селективная деконтаминация ротоглотки (СДР) или селективная деконтаминация пищеварительного тракта (СДПТ) при помощи антибиотиков либо используется введение пробиотиков. Известные ученые M.J. Schultz и L.E. Haas (2011) задались вопросом, какая терапевтическая стратегия — назначение антибиотиков или пробиотиков — окажется более эффективным способом профилактики ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Проведя обзор литературы, ученые описали различия и сходство между СДПТ и СДР, применением пробиотиков, уделив большое внимание результативности и эффективности каждой методики. Оказалось, что проведение СДПТ и СДР ассоциировано со снижением распространенности ИВЛ-ассоциированной пневмонии: в 2 широкомасштабных РКИ зафиксировано снижение показателей смертности при применении этих двух стратегий. В РКИ с применением пробиотиков также было отмечено уменьшение распространенности ИВЛ-ассоциированной пневмонии, но эти работы были небольшими, что не позволило авторам систематического обзора сформулировать четкие выводы в отношении целесообразности применения пробиотиков.

Следует упомянуть о результатах одного РКИ, которое было проведено в популяции новорожденных детей, находившихся по разным причинам на ИВЛ (X.C. Li et al., 2012). Рандомизировав детей для проведения стандартного рутинного лечения ($n=83$) и дополнительного перорального приема пробиотиков ($n=82$), исследователи установили, что частота колонизации патогенными бактериями ротоглотки у новорожденных детей, получавших пробиотик, была ниже, чем в контрольной группе (35 vs 51%; $p<0,05$). Длительность колонизации патогенными бактериями ротоглотки и нижних отделов дыхательных путей, а также время пребывания на ИВЛ в группе пробиотика были ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

На протяжении 4 последних лет опубликовано несколько метаанализов, посвященных эффективности применения пробиотиков при ИВЛ-ассоциированной пневмонии. В одном из них, основанном на изучении результатов 5 РКИ, были получены положительные результаты. I.I. Siempos и соавт. (2010) установили, что применение пробиотиков приводит к уменьшению распространенности ИВЛ-ассоциированной пневмонии ($n=689$; модель с фиксированными эффектами: ОШ 0,61; 95% ДИ 0,41-0,91; модель со случайными эффектами: ОШ 0,55; 95% ДИ 0,31-0,98). Кроме того, прием пробиотических штаммов позволил снизить длительность

пребывания в реанимационном отделении (модель с фиксированными эффектами: ВРС -0,99 дня; 95% ДИ от -1,37 до 0,61), уменьшить колонизацию дыхательных путей штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,13-0,93). В то же время исследователи не зафиксировали значимых статистических различий в показателях смертности (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,47-1,21), внутрибольничной летальности (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,46-1,24), длительности ИВЛ (ВРС -0,01 дня; 95% ДИ от -0,31 до -0,29) и диареи (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,28-1,34) при приеме пробиотика и плацебо.

В двух других метаанализах были получены совершенно противоположные данные. В метаанализе, выполненном под руководством J. Wang (2013) и основанном на оценке результатов 5 РКИ ($n=844$), показано, что прием пробиотиков не влияет на распространенность ИВЛ-ассоциированной пневмонии (ОР 0,94; 95% ДИ 0,85-1,04; $p=0,22$), но позволяет несколько снизить риск ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11-0,91; $p=0,03$). Анализируя вторичные конечные точки (летальность, длительность пребывания в отделениях интенсивной терапии, этиология инфекционного заболевания), исследователи также не зафиксировали преимуществ применения пробиотиков.

В другом метаанализе 7 РКИ ($n=1142$) не отмечено снижения распространенности ИВЛ-ассоциированной пневмонии при применении пробиотиков (ОР 0,82; 95% ДИ 0,55-1,24; $p=5,35$; низкая гетерогенность между исследованиями) (W.J. Gu и соавт., 2012).

Экспертам Кокрановского сотрудничества также не удалось внести ясность в этот вопрос. Представив систематический обзор 8 РКИ ($n=1083$), проведенных с 2006 по 2011 год в Китае, Франции, Греции, Словении, Швеции, Великобритании и США, L. Vo и соавт. (2014) не смогли расставить все точки над *i*. С одной стороны, применение пробиотических препаратов было связано со снижением случаев ИВЛ-ассоциированной пневмонии, с другой стороны, низкий уровень доказательств заставил ученых усомниться в правильности сделанного заключения. Результаты, полученные в отношении других конечных точек (смертность, распространенность диареи, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, длительность ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия), также не позволяли сделать четкий вывод о превосходстве пробиотиков или стандартных методик в профилактике ИВЛ-ассоциированной пневмонии.

Муковисцидоз

Целесообразность назначения пробиотиков больным легочной формой муковисцидоза изучалась B. Weiss (2010) и G. Di Nardo (2014). Характерной особенностью этих двух исследований является небольшое количество участников. Так, B. Weiss и соавт. наблюдали всего за 10 больными муковисцидозом с легким и/или среднетяжелым течением заболевания, которые на протяжении 6 мес получали пробиотики. Проанализировав динамику легочных функциональных проб, результаты микробиологического исследования мокроты до и после лечения, ученые установили, что частота обострений заболевания через 6 мес после проведенного лечения значительно уменьшилась по сравнению с таковой в течение двух предшествующих наблюдению лет ($p=0,002$). В то же время показатели функциональных легочных проб достоверно не изменились ни к моменту окончания приема пробиотика, ни через 6 мес после завершения терапии.

В исследовании, выполненном G. Di Nardo и соавт. (2014), также приняли участие больные муковисцидозом с легким и/или среднетяжелым течением легочной формы муковисцидоза, однако их количество было несколько больше ($n=61$). Исследователи рандомизировали пациентов для приема 1010 КОЕ *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 ($n=30$) или плацебо ($n=31$) на протяжении 6 мес. Оказалось, что по сравнению с плацебо прием пробиотика способствовал значительному уменьшению количества легочных обострений заболевания: $p<0,01$; ОШ 0,06; 95% ДИ 0-0,40; NNT=3 (95% ДИ 2-7). Количество инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательного тракта у пациентов, получавших пробиотик, было значительно меньше, чем у больных, принимавших плацебо: $p<0,01$; ОШ 0,14; 95% ДИ 0-0,96; NNT=6 (95% ДИ 3-102). Среднее количество госпитализаций, а также их длительность достоверно не отличались между двумя группами. Кроме того, прием пробиотика не влиял на средние значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, концентрацию фекального кальпротектина, фактора некроза опухоли, интерлейкина-8.

ОРИТ-ассоциированная пневмония

Развитие пневмонии у тяжелобольных пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), значительно ухудшает прогноз для жизни и связано с высокими показателями летальности. D. Barraud и соавт. (2013) попытались установить, влияет ли прием пробиотиков на показатели смертности у больных, пребывающих в ОРИТ. Для этой цели ученые выполнили метаанализ результатов 13 РКИ с общим количеством пациентов 1439 человек. Оказалось, применение пробиотических штаммов не позволило снизить уровень смертности в отделениях интенсивной терапии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,63-1,15) и не повлияло на показатель госпитальной летальности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,42-0,79). Вместе с тем прием пробиотиков был ассоциирован со снижением распространенности ОРИТ-ассоциированной пневмонии (ОР 0,58; 95% ДИ 0,42-0,79) и уменьшением длительности пребывания в ОРИТ (ВРС -1,49 дня; 95% ДИ от -2,12 до -0,87). Применение пробиотика не влияло на продолжительность ИВЛ (ВРС -0,18 дней; 95% ДИ от -1,72 до 1,36) или длительность стационарного лечения (ВРС -0,45 дня; 95% ДИ от -1,41 до 0,52).

Респираторная патология у детей

Представляя результаты исследований, проведенных в педиатрической популяции, следует особо выделить работу M. Kumri и соавт. (2012). В РКИ, проведенном этими учеными, приняли участие 523 ребенка в возрасте 2-6 лет, которые 3 р/день на протяжении 28 нед принимали обыкновенное молоко или молоко, содержащее штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG*. Большая роль в этом исследовании была отведена родителям пациентов — их просили ежедневно отмечать в специальном дневнике наличие/отсутствие у ребенка симптомов респираторного заболевания. По данным ИТТ-анализа, количество дней, когда родители констатировали наличие у ребенка хотя бы одного респираторного симптома, достоверно не отличалось между группами: 5,03 дня/мес в группе пробиотика (95% ДИ 4,92-5,15) vs 5,17 дня/мес в группе плацебо (95% ДИ 5,05-5,29; $p=0,098$). Проанализировав первичные исходы только у участников, завершивших исследование по протоколу (РР-анализ), авторы работы получили несколько иную картину. Количество дней, сопровождавшихся наличием клинических проявлений респираторной патологии, у детей, получавших пробиотические штаммы, было достоверно меньше по сравнению с этим же показателем у детей, принимавших плацебо (4,71 vs 5,67 дня/мес; 95% ДИ 5,40-5,94; коэффициент роста заболеваемости: 0,83; 95% ДИ 0,78-0,88; $p<0,001$). Таким образом, по данным M. Kumri и соавт., прием *Lactobacillus rhamnosus GG* в общей популяции не влияет на распространенность респираторной патологии у детей.

Аллергические заболевания

Ответ на вопрос, следует ли применять пробиотики в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей, можно найти в систематическом обзоре, выполненном R.R. Das и соавт. (2013). Проанализировав результаты 12 исследований, ученые установили, что прием пробиотиков ассоциирован со значительным улучшением качества жизни больных аллергическим ринитом (ВРС -1,9; 95% ДИ -3,62 до -0,19; $p=0,03$), тогда как назначение пробиотических препаратов больным бронхиальной астмой не сказывается на качестве жизни этих пациентов. Пробиотики удлиняли длительность ремиссии у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Однако, приняв во внимание высокий уровень гетерогенности между исследованиями, R.R. Das и соавт. не рекомендуют рутинно назначать пробиотики больным с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Несмотря на увеличение доказательной базы применения при респираторных заболеваниях, пробиотики не являются препаратами первой линии при лечении пульмонологической патологии. Применение пробиотиков в этой области медицины возможно в виде дополнительного средства терапии.

В настоящее время назначение пробиотика считается целесообразным и оправданным только при лечении ОРВИ и гриппа, проведении вакцинопрофилактики гриппа, сомнительным при ИВЛ-ассоциированной пневмонии и муковисцидозе, излишним и нежелательным при аллергических заболеваниях дыхательных путей.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**

ЛІНЕКС®

20 РОКІВ УСПІХУ В УКРАЇНІ¹



ЛІНЕКС ФОРТЕ МАЄ УНІКАЛЬНИЙ² СКЛАД, ЩО ВІДПОВІДАЄ ВСІМ ВИМОГАМ³ ДО СУЧАСНОГО ПРОБІОТИКА



- Штами LA-5 і BB-12 мають статус Загальновизнаного Безпечного Препарату (GRAS⁴)
- Кислотостійкість бактерій та унікальний запатентований пребіотик BeneoSynergy¹ ефективно підтримують життєздатність корисних бактерій
- 1 капсула містить 2×10^9 корисних бактерій (по 1×10^9 кожного штаму)
- Спеціально відібрані штами лакто- LA-5 та біфідобактерій BB-12 (>300 клінічних досліджень⁵)

1. Лікарський засіб Лінекс був вперше зареєстрований в Україні в 1995 році. 2. Порівняльна характеристика інструкцій до медичного застосування препаратів на ринку Пробиотиків. 3. «Пробиотики и пребиотики», Всемирная Гастроэнтерологическая Организация, Практические рекомендации, Май 2008. 4. Generally recognized as safe. 11. Mikkel Jungersen 1,* and all The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12. Лікарський засіб має побічні реакції. Для докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування препарату та проконсультуйтеся з лікарем. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, +380 (44) 495 28 66 www.sandoz.ua. Лінекс Форте РП №834/11-300200000. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.



SANDOZ
a Novartis company

В поисках идеального пробиотика

Дисбиоз сегодня рассматривают как клинико-лабораторный синдром, который проявляется нарушением количественного и/или качественного состава микрофлоры кишечника, наличием патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. В связи с тем, что частота дисбиотических нарушений увеличивается, а также появляются новые данные о роли микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма, коррекция дисбиоза и поиск оптимального пробиотика становятся все более актуальной задачей для клинициста.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека заселен неравномерно на всем своем протяжении. Так, в ротовой полости анаэробы преобладают над аэробами, среди бактерий здесь доминируют стрептококки (>50%). Также в полости рта обитают бактероиды, спирохеты, фузобактерии, микоплазмы, грибы рода *Candida*, простейшие. Такой разнообразный микробный пейзаж формирует невидимый барьер, препятствующий попаданию патогенных микроорганизмов в нижележащие отделы ЖКТ. В полости желудка из-за высокой кислотности содержимого микроорганизмы практически не выявляются. В небольшом количестве обнаруживаются некоторые грамотрицательные микроорганизмы и лактобактерии, а также *Helicobacter pylori*, содержание которого обычно не превышает 10^3 КОЕ/мл содержимого желудка. Верхние отделы тонкой кишки населены лакто- и бифидобактериями в небольшом количестве, по мере продвижения к начальным отделам толстой кишки количество микроорганизмов увеличивается. Наиболее заселенным отделом кишечника является толстая кишка, в которой живут 10^9 - 10^{12} КОЕ/мл содержимого. Более 90% обитателей составляют грамположительные лакто-, бифидо- и эубактерии. Среди других представителей флоры — грамотрицательные бактероиды, клостридии, энтеро- и стафилококки, дрожжевые грибы, простейшие, вирусы (А.П. Кудин, 2014).

Постоянство состава микрофлоры поддерживается многими факторами, включая нормальную перистальтику кишечника, герметичность эпителиального слоя, состав пищеварительных соков, факторы местного иммунитета, наличие или отсутствие воспаления в стенке кишки. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры приводит к развитию патологии не только ЖКТ, но и других органов и систем. Благодаря новым методам молекулярно-генетической диагностики в последние годы удалось идентифицировать многие виды бактерий, которые не поддаются культивированию. Количество ранее неизвестных обитателей в составе микрофлоры кишечника оказалось намного больше, чем предполагалось ранее. Запущенный в 2008 г. проект MetaHIT вплотную подошел к расшифровке генов бактерий, населяющих кишечник. Уже распознано около 3 млн генов, что приблизительно в 150 раз больше набора генов человека. Результаты проекта позволят производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа (М.Л. Бабаян, 2014). Учитывая эти данные, сегодня микрофлору следует рассматривать как самостоятельный метаболический орган, которому отводится значительная роль в регуляции жизнедеятельности макроорганизма.

Колонизация кишечника представителями нормальной микрофлоры сама по себе имеет защитную функцию, т. е. предотвращает адгезию патогенных микроорганизмов к стенке кишки. Микрофлоре отводится роль важнейшего звена пищеварения: конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не метаболизируются в тонкой кишке, и др. Некоторые вещества (например, целлюлоза) могут расщепляться только микрофлорой кишечника, ее роль неопределима не только в расщеплении, но и в синтезе важных метаболитов: витаминов группы В, фолиевой кислоты, витамина К, а также обезвреживании токсических веществ как путем сорбции, так и химической обработки. Наконец, микрофлора влияет на перистальтику кишечника (как замедляя, так и ускоряя ее).

Влияние микрофлоры на факторы иммунной защиты

Активно изучается влияние микрофлоры на факторы иммунной защиты. Во-первых, слизистая оболочка кишечника, особенно толстой кишки (вследствие наиболее массивного заселения бактериями), обильно инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками и фактически находится в состоянии постоянного хронического воспаления. Это обеспечивает повышенную «боеготовность» иммунокомпетентных клеток и более быстрый и эффективный ответ на попадание патогенной флоры. Во-вторых, под действием нормальной микрофлоры синтезируются естественные антитела, которые реагируют на наиболее распространенные в природе антигенные детерминанты. В-третьих, в кишечнике постоянно пребывает около 60-70% всех лимфоцитов человека, циркулирующих в организме. Контакт с микроорганизмами кишечника может приводить к активации различных клонов лимфоцитов, и это влияние сохраняется и при попадании данных лимфоцитов в кровеносное русло. Системное действие могут оказывать и вырабатываемые в кишечнике под действием микрофлоры различные биологически активные вещества, прежде всего цитокины. Следствием такого влияния может оказаться как иммуностимуляция, так и иммуносупрессия. Эти процессы могут лежать в основе развития различных заболеваний, в т. ч. аутоиммунных (А.П. Кудин, 2014). Учитывая разносторонние функции микрофлоры, становится понятным, что даже незначительные изменения ее нормального состава способны приводить к выраженным метаболическим и иммунным нарушениям.

Причины и возможности коррекции нарушений микрофлоры

Дисбаланс в структуре микрофлоры может возникнуть, если:

- полезные бактерии испытывают дефицит субстрата (такое случается, когда рацион несбалансирован, беден растительной клетчаткой и кисломолочными продуктами);
 - в кишечнике формируется некомфортная среда (при различных заболеваниях (колите, панкреатите, холецистите, гастрите, гепатите и др.) в кишечнике изменяется pH, нарушаются обмен веществ и целостность клеток кишечных микроорганизмов);
 - вакантное место занимают агрессивные «собратья» — патогенные микроорганизмы, гельминты, грибы.
- Коррекция дисбиоза необходима:
- пациентам с функциональными расстройствами ЖКТ (синдромом раздраженного кишечника, функциональными запорами);
 - в случае воспалительных заболеваний ЖКТ;
 - при антибиотикассоциированной диарее.

С этой целью широко используются пробиотики. Они эффективно взаимодействуют с эндогенной микрофлорой ЖКТ, субстратами в просвете кишечника, эпителием слизистой оболочки кишечника и лимфоидной тканью. Они могут оказывать местное или системное иммуномодулирующее действие, стимулируя гуморальный или клеточный иммунитет, что расширяет показания для назначения пробиотиков. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к данному классу препаратов относят живые микроорганизмы, которые при применении в достаточном количестве оказывают положительное влияние на состояние здоровья организма-хозяина. В настоящее время в качестве пробиотических средств чаще всего

➤ Sandoz — компания-производитель препарата Линекс, идя в ногу со временем, создала новый усовершенствованный пробиотик **Линекс форте**, который не имеет аналогов в Украине. **Линекс форте** — это усовершенствованный состав. Он отвечает всем требованиям к современному пробиотику: содержит *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в концентрации не менее 2 млрд (10^9 КОЕ/мл каждого штамма), а также уникальный пребиотический комплекс Beneo Synergy-1, способствующий росту и восстановлению нормальной микрофлоры. *Lactobacillus acidophilus* также продуцирует бактерицидные вещества: ацидоцилин — бактерицин широкого спектра действия, угнетающий рост патогенных бактерий и грибов. BB-12 сегодня является наиболее изученным микроорганизмом в отношении нормализации микробиоценоза кишечника. Благодаря способности продуцировать молочную, уксусную и янтарную кислоты BB-12 способствует снижению pH в кишечнике, активно вырабатывает метаболиты, токсичные для патогенных микроорганизмов, чем препятствует их росту. В нескольких плацебо контролируемых исследованиях показан положительный иммуномодулирующий эффект препаратов на основе BB-12 в отношении снижения риска заболеваемости респираторными инфекциями у детей в зимний период (М.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, Т.П. Бессараб, 2014). Резистентность LA-5 и BB-12 относительно желудочной кислоты и желчи обуславливает высокую степень выживания этих штаммов при прохождении через желудок и двенадцатиперстную кишку.

В состав препарата **Линекс форте** входят микроорганизмы, являющиеся частью кишечной микрофлоры. Эффективность компонентов Линекса и **Линекса форте**, а также непосредственно самих препаратов при различных заболеваниях ЖКТ доказана в клинических исследованиях.

используются *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. rhamnosus*) и *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis*), а также грамположительные кокки (*Lactococcus* и *Enterococcus*). Однако только доказавшие свою клиническую эффективность в плацебо контролируемых исследованиях штаммы могут быть использованы для производства пробиотиков. По мнению S.L. Gorbach (2000), идеальный пробиотик должен соответствовать следующим требованиям: быть фено- и генотипически классифицируемым штаммом в достаточной концентрации, не обладать патогенностью, быть безопасным, кислотоустойчивым, сохраняться живым, быть способным к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника.

Совершенство формы — лучший результат

Вышеуказанным требованиям соответствует доступный на отечественном фармацевтическом рынке препарат Линекс форте. Капсулы Линекс форте содержат *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в концентрации не менее 2 млрд (10^9 КОЕ/мл каждого штамма), а также уникальный пребиотический комплекс Beneo Synergy-1, способствующий росту и восстановлению нормальной микрофлоры.

Таким образом, знания о функциях кишечной микрофлоры сегодня значительно расширились. Коррекция дисбиоза является важной задачей в практике врача и требует подбора оптимального пробиотика. С этой целью может использоваться препарат **Линекс форте**. Имея доказанную клиническую эффективность, препараты отличаются европейским качеством и доступной для отечественного покупателя ценой. Уже более 20 лет Линекс форте успешно применяется как в Украине, так и во всем мире.

Подготовила **Мария Маковецкая**

КМ 4-64-ЛИН-ОТС-0415



Хронические заболевания печени: новые возможности отечественной гепатопротекции



Т.Д. Звягинцева

Хронические заболевания печени (ХЗП) занимают одно из ведущих мест в структуре причин временной или стойкой утраты трудоспособности и смертности различных групп населения, имеют неблагоприятное прогрессирующее течение и выраженную тенденцию к росту.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек, смертность от ХЗП за последние 20 лет увеличилась вдвое. В Украине за последние 10 лет распространенность ХЗП (особенно хронических гепатитов и циррозов) возросла более чем в 2,5 раза [6, 13].

В современных условиях значительно расширился спектр экзогенных токсических факторов, влияющих на печень: суррогатный алкоголь, ксенобиотики (искусственные красители и консерванты в пищевых продуктах, лекарственные препараты с токсическими эффектами), чрезмерное содержание в рационе жиров, дефицит пищевых антиоксидантов, наличие ГМО в продовольственных продуктах, а также инфекции, вызванные гепатотропными вирусами, микотические, паразитарные инвазии [7, 8].

Они вызывают повреждения печени, разрушая биомембраны гепатоцитов, поражая митохондрии, инициируя агрессивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие оксидативного стресса, что проявляется снижением энергетического потенциала печеночных клеток, дефицитом эндогенных фосфолипидов, дисфункцией митохондрий, снижением дезинтоксикационной, антиоксидантной функций печени, нарушением белкового и липидного обмена. В условиях отрицательного экологического воздействия на организм необходимо обеспечить структурно-метаболическую и регенераторную целостность печеночных клеток и самого органа [8].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и метаболические нарушения, вирусные гепатиты (микст- и коинфекции), алкогольные гепатиты, лекарственные токсические гепатиты — эти патологии являются приоритетными среди хронических диффузных заболеваний печени.

НАЖБП приобретает все большее значение в структуре не только гастроэнтерологической, но также кардиологической и общетерапевтической патологии. Патогенетически обоснованной является ее связь с избыточной массой тела и ожирением, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа. При этом печень часто является мишенью: наблюдаются отложение липидов в печени, липотоксичность, воспалительный процесс, оксидативный стресс. МС, НАЖБП и сердечно-сосудистые риски являются междисциплинарной проблемой XXI века, требующей своевременной комплексной патогенетической терапии.

В последние годы существенно возросло значение лекарственных поражений печени, что объясняется либерализацией доступа населения к лекарственным препаратам безрецептурного отпуска и их агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии. Медикаментозное поражение печени является причиной госпитализации 2-5% пациентов с желтухой и 10-20% — с острой печеночной недостаточностью.

Токсическая нагрузка на печень увеличивается в условиях длительного приема лекарственных препаратов с гепатотоксическими свойствами (химиотерапевтических средств, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности парацетамола, и многих других), а также с развитием новых направлений терапии вирусных гепатитов, предполагающих продолжительный прием противовирусных препаратов, косвенной мишенью фармакодинамического действия которых в ряде случаев являются печень и гепатоциты.

В связи с этим клиницистам нередко приходится сталкиваться с токсическими (включая ассоциированные

с медикаментозной терапией) поражениями печени: острым аутоиммунным гепатитом (наиболее тяжелая форма лекарственного поражения печени), митохондриальными цитопатиями, НПВП-гепатопатиями, протекающими с повышенными показателями цитолиза и холестаза.

Согласно статистике, только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдают 1 млн человек, причем в 180 тыс. случаев именно указанный феномен является непосредственной причиной летального исхода.

Печень выполняет ряд функций, критически важных для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Она обеспечивает его метаболические, энергетические, пластические потребности; выполняет синтетическую, гомеостатическую, дезинтоксикационную функцию (защиту организма от «экологической агрессии среды», в том числе и эндогенной) [6, 7].

Клиническая картина ХЗП часто неспецифична, проявляется астеническим синдромом (он является ведущим при патологии печени независимо от этиологического фактора), а также дискомфортом в области правого подреберья, разнообразными диспепсическими симптомами, гепатомегалией, желтухой с изменениями функциональных проб печени.

Медикаментозное лечение ХЗП должно быть направлено на контроль метаболических и сосудистых факторов риска, нормализацию функционального состояния печени. С этой целью широко применяются гепатопротекторы — препараты преимущественно естественного происхождения, восстанавливающие структурно-функциональную целостность мембран гепатоцитов и их органелл и повышающие устойчивость клеток печени к повреждающему действию эндогенных факторов и токсичных ксенобиотиков.

Определяющими факторами при выборе гепатопротекторов являются преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени, превалирование одного из биохимических синдромов печени, результаты верификации диагноза.

Особое место в группе гепатопротекторов занимают препараты аминокислот (бетаин, аргинин, орнитин, глутамин, метионин), оказывающие разнонаправленное лечебное действие.

В 2014 г. на фармацевтическом рынке Украины появился отечественный гепатопротектор, содержащий две аминокислоты (аргинин и бетаин), — Гепаргин («Фармак») в виде раствора для перорального применения. Каждый флакон Гепаргина (10 мл) содержит аргинина цитрата нейтрального 1000 мг, бетаина гидрохлорида 500 мг, бетаина 500 мг. Препарат назначается по 1-3 флакона в сутки после приема пищи, содержание 1 флакона разводится в половине стакана воды и принимается перорально. Гепаргин обладает выраженным антиастеническим, дезинтоксикационным, метаболическим, энергосберегающим, общеукрепляющим действием.

Аргинин — условно незаменимая аминокислота с широким спектром биологических свойств, предшественник синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин, субстрат для синтеза оксида азота (NO).

Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитинном цикле. Дополнительное введение L-аргинина

приводит к усилению метаболизма в орнитинном цикле и сопровождается выраженным увеличением детоксикации аммиака. Часть L-аргинина, не метаболизовавшегося в печени, используется как субстрат для продукции NO.

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтазы (NO-synthase — NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин [1, 2, 12, 14, 16, 17].

Эндотелиальной NOS (eNOS) отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO. Последний является локальным тканевым гормоном, который ассоциируется с реализацией механизмов эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией артериального давления, стимуляцией ангиогенеза [4, 9, 12, 14, 25].

Роль NO в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, оксидативных процессов. NO присущи ангиопротекторные свойства, противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 — молекулы межклеточной адгезии 1 типа), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1), блокирование агрегации тромбоцитов, что оказывает фибринолитический эффект. NO является мощным периферическим вазодилатором [9, 14, 16, 17, 19].

Внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO. При низких концентрациях в плазме крови L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при средних — может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; в случае высоких — вызывает неспецифическую вазодилатацию.

При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и др.) способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, сосудосуживающих, напротив, сохраняется или увеличивается (то есть формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция).

L-аргинин выступает как предшественник креатина, стимулятор иммунопоэза, способствует резкому повышению активности NK-клеток, увеличивает потенциальные возможности тимуса и повышает антибактериальную активность нейтрофилов [14]. Также L-аргинин увеличивает активность Т-клеточного звена иммунитета, повышает синтез ДНК в Т-лимфоцитах, снижает выброс провоспалительных цитокинов (интерлейкина 8), уровень растворимых рецепторов фактора некроза опухоли.

Аргинин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов [12]. Эта аминокислота применяется в практике гепатологов с 1950-1960 гг. Аргинин усиливает обезвреживание аммиака в печени, способствуя превращению последнего в мочевины, а также связывает токсичные ионы аммония, образующиеся при катаболизме белков в печени.

Одной из точек приложения механизма действия L-аргинина считают его антиоксидантный эффект, в результате которого снижается активность ПОЛ и повреждающее влияние свободных радикалов на органы. L-аргинин обладает гепатопротекторными

свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность P450, обеспечивающего детоксикационную функцию печени, в том числе окисление ксенобиотиков [1, 9, 40].

Получены неоспоримые доказательства влияния аргинина на увеличение артериального кровотока в печени, уменьшение венозного сопротивления в системе портальной вены, улучшение процессов печеночной микроциркуляции, уменьшение гипоксии ткани печени [9].

Гиперхолестеринемия, наблюдаемая при метаболических заболеваниях и НАЖБП, усиливает апоптоз эндотелиоцитов, снижает синтез NO, способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

В морфологических исследованиях было доказано, что аргинин значительно уменьшает выраженность жировой дистрофии гепатоцитов, некроза, воспаления и фиброза печени. С помощью иммуногистохимического анализа продемонстрировано, что *in vivo* аргинин уменьшает индуцированные этанолом перипеллюлярный фиброз и коллагенообразование в печени [1, 2, 12].

Наличие донатора NO является патогенетическим обоснованием для назначения L-аргинина больным с циррозом печени и портальной гипертензией. В процессе лечения у больных значительно улучшаются показатели портальной и печеночной гемодинамики и микроциркуляции (в частности, увеличивается объемная скорость кровотока в воротной вене), уменьшается степень гипоксии гепатоцитов [12, 25].

Изучение влияния аргинина на этанолиндукционное поражение печени продемонстрировало достоверные гистологические изменения в печени в виде уменьшения стеатоза, снижения интенсивности воспалительных изменений и фиброза печени по сравнению с теми, кто прекратил прием этанола. Подобные положительные морфологические изменения сопровождалось достоверным улучшением биохимических маркеров заболевания [32]. Показано влияние интраперитонеального введения L-аргинина в дозе 250 мг/кг на течение печеночной недостаточности, что сопровождалось повышением уровня нитритов/нитратов в крови посредством активации NOS [1].

Если запасы L-аргинина в организме динамичны, то индуцибельная NOS (iNOS) способствует синтезу большого количества NO. В случае, когда израсходованы все резервы эндогенного L-аргинина, iNOS способствует появлению агрессивных радикалов (синглетного кислорода, перекиси водорода и др.), что приводит к активации ПОЛ. Этот процесс завершается разрушением клеточных мембран, ядерного аппарата клеток и их органелл, деструктивными процессами в тканях и органах [12].

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии [1, 14].

Имеющиеся на сегодня данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при стенокардии, сердечной недостаточности, патологии печени, гиперхолестеринемии [1, 2, 8, 9, 12, 16, 17]. L-аргинин влияет на регуляцию моторики, опорожнение желчного пузыря [12, 25].

Усиленный синтез NO под влиянием L-аргинина уменьшает степень некроза и апоптоза путем ослабления

экспрессии Bcl-2 при повреждении печени вследствие ишемии/реперфузии. Аргинин также оказывает протекторное действие на гепатобилиарную систему и положительное влияние на ультраструктуру поврежденной печени у экспериментальных животных [19].

При длительном пероральном приеме L-аргинин влияет на давление в нижнем пищеводном сфинктере путем снижения базального постпрандиального давления и подавления физиологического постпрандиального повышения давления. Кроме того, он способен увеличивать остаточный объем желчного пузыря [25, 36, 38].

Доказана важная роль эндогенно синтезируемого NO в гастропротекции при разных типах поражений слизистой оболочки. Основным механизмом при этом является, очевидно, высокая способность NO усиливать кровоснабжение пораженных тканей [12, 13, 25].

Аргинин может увеличивать активность симпатической и парасимпатической нервной системы, что подтверждается аргинининдуцированным повышением уровня серотонина [1, 9].

В гастроэнтерологии назначение L-аргинина оправданно при гепатозах, гепатитах и циррозах печени, воспалительных заболеваниях кишечника, дискинезии желчевыводящих путей. Клиническая эффективность L-аргинина в гепатологической практике не вызывает сомнений. Можно сделать вывод, что данная аминокислота является перспективным источником для получения новых гепатопротекторов.

Особое внимание следует обратить на эффективность L-аргинина при таких клинически тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы, астения и т. п., когда нарушается синтетическая функция печени. Результаты доклинических испытаний позволяют обосновать его эффективность при гипотермии и гипоксии. Так, L-аргинин способствовал нормализации показателей ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс в условиях глубокой гипотермии [1, 2, 25].

Таким образом, убедительно доказано благоприятное влияние L-аргинина при заболеваниях печени, при этом аминокислота не вызывает серьезных побочных эффектов на фоне указанной патологии [1].

Одним из важных свойств L-аргинина является способность обеспечивать восстановление организма при астении, которая значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности. Аргинин субстратно активизирует клеточный метаболизм, регулирует содержание глюкозы крови во время мышечной нагрузки и уменьшает молочнокислый ацидоз, улучшает работу мышц, обладает ноотропным действием, препятствует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса, повышает фосфорилирование ряда белков [1, 8, 13].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном соотношении польза/риск при применении L-аргинина в качестве терапии широкого спектра заболеваний.

Бетаин — триметильное производное глицина — выступает в качестве донатора метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин и, возможно, является единственным источником метильных групп для этого ключевого метаболического пути в условиях дефицита кобаламина или фолиевой кислоты [9, 13].

Дефицит ферментов фолатного цикла и превращения гомоцистеина в метионин приводит к накоплению триглицеридов в печени [9, 22, 26, 37].

Бетаин способен заменить S-аденозилметионин в качестве донора метильных групп для продукции фосфатидилхолина — неотъемлемого компонента липопротеинов очень низкой плотности. Эта аминокислота участвует в биосинтезе фосфолипидов, способствует предупреждению жировой дистрофии печени при несбалансированном рационе (с высоким содержанием жиров) и злоупотреблении алкоголем [9, 20, 36, 39, 43].

У пациентов, страдающих неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), может наблюдаться дефицит бетаина, обусловленный поступлением свободных жирных кислот, подавляющих субстанции для синтеза фосфатидилхолина, что в результате приводит к жировой инфильтрации печени [26, 37].

В ряде экспериментальных работ, проведенных на лабораторных крысах, у которых моделировали токсическое поражение печени с помощью хлороформа, липополисахаридов, метотрексата и тетрахлорида углерода, показано положительное влияние бетаина на активность цитолитического синдрома и гистологическую активность ткани печени [9].

В эксперименте бетаин вызывал значимое увеличение секреции желчи у крыс, а также повышение содержания желчных кислот и нормализацию липидного метаболизма в сыворотке крови у кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Предполагают, что трансформация холестерина в желчные кислоты является одним из механизмов антиатеросклеротического действия бетаина [9].

Длительное (в течение 12 мес) лечение бетаином у пациентов с НАСГ сопровождалось достоверным снижением уровня трансаминаз, улучшением гистологических показателей (степени стеатоза, некротических и воспалительных изменений и стадии фиброза), при этом переносимость терапии была хорошей [9].

Установлено достоверное снижение давления в воротной вене, увеличение скорости портального кровотока у больных с застойной гепатопатией на фоне хронической правосторонней сердечной недостаточности, принимавших перорально комбинацию аргинина и бетаина в дозе 8 г/сут на протяжении 2 мес [9].

S. Mukherjee и соавт. [36] представили данные перспективного исследования лечения бетаином 23 больных НАСГ (пациенты получали безводный бетаин в дозе 10 г 2 р/сут, растворенный в апельсиновом соке, в течение одного года). Результаты статистического анализа всех рандомизированных участников продемонстрировали улучшение или нормализацию значений аламинотрансферазы и аспартатаминотрансферазы у 62,9% пациентов, щелочной фосфатазы — у 60% и гомоцистеина — у 45,7% больных. Кроме того, при гистологическом исследовании отмечались улучшение стеатоза у 57,1% участников, улучшение или стабилизация воспалительного процесса у 60%, улучшение или стабилизация фиброза у 62,9% пациентов.

Авторы сделали вывод о том, что применение комбинации аминокислот привело к заметному улучшению симптомов стеатоза печени, уменьшению степени воспаления, стадии фиброза и к нормализации биохимических показателей печени, особенно аламинотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Еще один интересный вывод заключается в способности бетаина улучшать уровни гомоцистеина, что было достигнуто у 57% пациентов. Поскольку гипергомоцистеинемия считается суррогатным маркером МС и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, это открытие может быть клинически значимым, так как на основании результатов последних исследований было установлено, что наиболее распространенной причиной смерти в этой популяции пациентов является кардиоваскулярная патология [9].

Z. Wang (2010) и другие исследователи сообщили, что введение бетаина в качестве добавки мышам с ожирением вызвало улучшение гистологических показателей печени вследствие улучшения сигналов инсулиновых рецепторов в адипоцитах и коррекции нарушенного синтеза адипокина [43].

Результаты более позднего исследования E. Kathirvel (2010) продемонстрировали, что бетаин выступает в качестве профилактического и терапевтического средства у мышей с экспериментальной НАЖБП за счет улучшения фосфорилирования белков субстрата инсулинового рецептора I и, как следствие, улучшения нисходящих сигнальных путей глюконеогенеза и синтеза гликогена. Авторы пришли к выводу, что бетаин может быть успешно использован при лечении НАСГ [28].

Таким образом, многогранное фармакологическое действие и плеiotропные эффекты аминокислот L-аргинина и бетаина, входящих в состав отечественного гепатопротекторного комплекса Гепаргин, позволяют расценивать его как универсальный гепато- и цитопротектор при ХЗП и коморбидной патологии (ассоциации с сердечно-сосудистой патологией, метаболическими нарушениями).



Висновок СЕЕ № 05.03.02H04/29633 від 30.04.2014. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для фахівців медичної та фармацевтичної сфер діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики. Перед використанням уважно ознайомтеся з інформацією, що міститься на листку-вкладишу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою виробника: ПАТ Фармак, 04080, Україна, м. Київ, вул.Фрунзе, 63. Тел.: (044) 496-87-87, ел. пошта info@farmak.ua, сайт www.farmak.ua

Здорова нація — сильна Україна

По итогам Всемирного дня здоровья

Начиная с 1950 г. ежегодно во всем мире 7 апреля отмечается как Всемирный день здоровья с целью дать людям возможность осознать, как много значит здоровье в их жизни. Каждый год мероприятия в рамках этой инициативы посвящены глобальной проблеме, стоящей перед здравоохранением планеты.

Так, в этом году темой Всемирного дня здоровья стала безопасность пищевых продуктов. Ключевые принципы поддержания здоровья из года в год не меняются: достаточный по интенсивности уровень ежедневной двигательной активности и рациональное питание. Они крайне актуальны для Украины, которая, как известно, занимает 90-е место в мире по показателям состояния здоровья населения и 150-е — по продолжительности жизни, причем это одно из последних мест в списке.

Низкий уровень двигательной активности населения Украины сдерживает формирование здорового образа жизни, от которого, по оценкам специалистов, на 60% зависит состояние здоровья. По статистике, только 13,5% населения Украины целенаправленно занимается физкультурно-оздоровительными мероприятиями, в то время как, например, в скандинавских странах этот показатель составляет 85%. Малоподвижный образ жизни провоцирует возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, проблем опорно-двигательного аппарата (прежде всего позвоночника), сахарного диабета, рака; ускоряет процессы старения и приводит к ожирению.

По данным ВОЗ, избыточный вес является основным фактором риска смерти в мире (3,4 млн людей ежегодно умирают по причинам, ассоциированным с ожирением). В 2013 г. 42 млн детей в возрасте до 5 лет страдали ожирением. Согласно данным Украинского центра новых технологий здоровья, избыточным весом и ожирением страдают около 60% населения нашей страны (у 23,8% — ожирение и у 36,7% — избыточный вес), только треть (33%) популяции имеет нормальный вес и лишь 6,6% — недостаточный вес. Что касается занятий физкультурой и спортом, то около 70% населения Украины не занимаются регулярной физической активностью. Такая же неутешительная статистика и в отношении культуры рационального питания: 75% населения Украины не придерживаются системности в питании и принимают пищу без оценки ее качества, питательной и энергетической ценности.

По информации ВОЗ, небезопасные пищевые продукты ежегодно становятся причиной смерти примерно 2 млн человек, главным образом детей. Причиной более 200 заболеваний — от диареи до рака — являются присутствующие в пище патогенные бактерии, вирусы, паразиты или химические и биологические вещества и радионуклиды. Сделать продукты питания безопасными на всех этапах цепочки «от фермы до тарелки» в эпоху глобализации производства и поставок пищевых продуктов — значит обратить внимание тех, кто работает в различных правительственных секторах, производителей, торговой сети, а также медицинских работников и потребителей на важность безопасности пищевых продуктов. Кроме того, это предполагает осознание важности обеспечения безопасности потребления продуктов, лежащих в тарелке.

К пропаганде правильного образа жизни в этом году в Украине подошли творчески. За несколько дней до чествования Всемирного дня здоровья по всей стране и прежде всего в г. Киеве проводились спортивные мероприятия, во многих поликлиниках можно было бесплатно пройти оценку основных функций организма, а 5 апреля в НСК «Олимпийский» состоялась грандиозная выставка-продажа продуктов здорового питания.

7 апреля в отеле «Премьер Палас» был проведен круглый стол, где были представлены результаты национального исследования состояния здоровья населения Украины и предложены пути к проведению качественных реформ в формировании культуры здорового образа жизни. Целью Всеукраинского проекта «Здоровая нация — сильная Украина» стало формирование в обществе стойких принципов, когда модной формой поведения становится здоровый образ жизни с рациональным питанием и адекватной физической активностью. Для этого объединяются усилия государства, бизнеса, общественных и международных организаций



в расширении инфраструктуры спортивных сооружений, в том числе на придворовых территориях, в контроле качества пищевых продуктов «от фермы до тарелки». Особая роль в информировании населения о принципах здорового образа жизни отводится СМИ.

Открывая круглый стол, **министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили** поздравил присутствующих со Всемирным днем здоровья и подчеркнул важность проведения различных мероприятий для приобщения населения к ведению здорового образа жизни, поскольку здоровье нации — это безопасность государства. Для обеспечения высокого уровня защиты здоровья людей и создания прозрачных условий ведения хозяйственной деятельности в сфере безопасности производства пищевых продуктов МЗ Украины гармонизирует законодательство Украины с законодательством Европейского союза. Александр Квиташвили отметил, что, кроме пропаганды, существуют административные и экономические рычаги воздействия на людей в приобщении к здоровому образу жизни. Так, в США и ряде европейских стран страховка для курящих лиц стоит дороже, чем для некурящих. Помимо этого, родители, отказывающиеся от вакцинации детей, имеют ограничения для поступления в ряд учреждений или лишаются прав на получение некоторых налоговых льгот и возмещение части затрат на уход за ребенком.



Министр молодежи и спорта Украины Игорь Жданов подчеркнул, что спорт и здоровье невозможно разделить одно от другого, поэтому пропаганда и поддержка здорового образа жизни являются одними из ключевых заданий профильного министерства, которое оно последовательно внедряет вместе с национальными спортивными федерациями, гражданскими организациями и неформальными объединениями.

Украина присоединилась к мировому процессу массового движения «Спорт для всех», создавая для этих целей сеть спортивных центров, придворовых спортивных площадок, а также развивая определенные двигательные активности — брейк-данс, паркур, футбэг, флорбол, Street Workout и др. Кроме того, И. Жданов отметил, насколько важно сохранить ранее созданные



детско-юношеские спортивные школы (ДЮСШ) и поддержать сейчас их работу, так как приобщение к спорту начинается в детском возрасте. Сейчас в Украине работает 1500 ДЮСШ, в которых занимаются около 580 тыс. детей. Необходимо восстановить работу спортивных секций в общеобразовательных учреждениях и вузах, ввести утреннюю школьную зарядку до начала уроков, физкультурные паузы на уроках и физкультурные минутки на перерывах.

Глава комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения Ольга Богомолец отметила, что от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине ежегодно умирают полмиллиона граждан. Значимое влияние оказывают не только неправильное питание и малоподвижный способ жизни, но и высокий уровень стресса и хронической депрессии, в которой пребывают украинцы. О. Богомолец информировала о существовании гражданской платформы «Украина 80+», которая считает своей миссией построение новой системы ценностей в государстве, ориентированной на каждого человека и его семью. Платформа нацелена на увеличение продолжительности достойной, здоровой жизни человека до 80 и более лет. Для достижения единой цели проект предусматривает объединение усилий общественных организаций, бизнес-структур и государства.

Глава Бюро ВОЗ в Украине Дорит Ницан Калуски отметила, что сегодня большинство людей в состоянии самостоятельно решить, какие продукты питания покупать, какую физическую нагрузку выполнять, как еще заботиться о своем здоровье, чтобы улучшить качество жизни. Однако некоторые люди все же не имеют возможности принимать такие решения, что обусловлено отсутствием либо необходимых денежных средств, либо достаточной осведомленности. Поэтому крайне важно провести реформы здравоохранения и способствовать тому, чтобы люди принимали правильные решения в отношении своего здоровья. И роль СМИ в этом процессе может быть ключевой.

Медицинский эксперт Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) Екатерина Булавинова очертила три важные темы для поддержания здоровья ребенка начиная от периода внутриутробного развития, грудного вскармливания и необходимости прохождения полного курса вакцинации. Ключевыми моментами в питании, по мнению Е. Булавиновой, являются адекватное поступление йода (благодаря потреблению йодированной соли) и фолиевой кислоты для предупреждения негативного воздействия на интеллектуальные способности детей.

Глава ВГО «Содружество социальных предприятий Украины» Глеб Спиваков поделился опытом оказания объемных социально ориентированных бесплатных услуг населению для улучшения состояния здоровья. За последние 5 лет около 5 млн пенсионеров получили возможность бесплатного пользования медицинским оборудованием для диагностики заболеваний, курсов массажа. Около 600 тыс. женщин приняли участие в программе похудения с помощью безопасных методов. Также в активе деятельности организации — спонсорство в проведении флорбола для 55 тыс. детей и проведение ежедневно 1800 зарядок по лучшим методикам.

По итогам круглого стола была принята **Резолюция плана действий во исполнение государственной политики «Здоровая нация — сильная Украина» как части реализации программы Европейского союза «Европейская стратегия здоровья — 2020».**

Подготовил **Сергей Гордиенко**

3

Дефицит магния и феномен стресса: неочевидные нюансы актуальной проблемы

Недостаточное поступление микро- и макроэлементов с пищей является частой причиной развития нарушений в работе различных органов и систем организма. В зависимости от выраженности дефицита того или иного элемента микро- и макроэлементозы могут приводить к дисрегуляции физиологических процессов, серьезным метаболическим расстройствам и даже специфическим заболеваниям. Накопленные за последние десятилетия данные указывают на то, что дефицит магния играет важную роль в формировании не только кардиоваскулярной, неврологической и эндокринной патологии, но и столь распространенного явления, как стресс.

Стресс — одно из тех состояний, с которыми в своей жизни сталкивается каждый человек. История появления этого термина тесно связана с именами двух выдающихся ученых: американского физиолога Уолтера Кеннона, который в 1929 г. впервые ввел понятие «стресс» в физиологию и психологию, а также канадского физиолога Ганса Селье, опубликовавшего в 1936 г. в журнале *Nature* статью по общему адаптационному синдрому, положившую начало учению о биологическом стрессе. Именно Г. Селье впервые назвал адреналин гормоном стресса и предположил, что сила переживаний зависит от эмоциональной устойчивости личности, жизненного опыта и наследственности. Кроме того, канадский ученый доказал, что в формировании ответа организма на стрессорный фактор принимает участие не только нервная, но и эндокринная и иммунная системы, а также обозначил такие понятия, как «положительный стресс» (эустресс) и «отрицательный стресс» (дистресс).

Согласно современным представлениям стрессорный ответ является процессом, регулирующимся по принципу обратной связи и влияющим на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы, которые принимают участие в реализации приспособительных реакций на системном и клеточном уровнях в рамках адаптации организма к стрессовой ситуации (B.S. McEwen, 2004). В свою очередь, адаптация рассматривается как защитно-приспособительная деятельность организма, направленная на поддержание гомеостаза, нормальной функциональной активности, продолжительности жизни и сохранение репродуктивной функции в неоптимальных условиях среды. Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что стресс является неотъемлемой составляющей процесса нормальной жизнедеятельности каждого человека. Он выступает в роли стимула, вынуждающего организм мобилизовать внутренние ресурсы с целью возврата к комфортным условиям существования.

В то же время, если действие стрессора оказывается слишком сильным или пролонгированным, резервы организма истощаются, формируется эндокринный и вегетативный дисбаланс, лежащий в основе процесса дезадаптации, имеющей негативные психологические и соматические последствия.

Быстрый темп современной жизни, неблагоприятные экологические условия, а также социально-экономические проблемы достаточно часто являются причиной срыва адаптации у людей независимо от их пола, возраста и этнической принадлежности. За последние десятилетия актуальность проблемы стресса значительно возросла в странах как с низким, так и с высоким уровнем развития. В частности, по данным различных источников, в США около 90% населения постоянно находится в состоянии сильного стресса, 70% всех обращений за медицинской

помощью связаны с симптомами, в основе которых лежит стресс, а ежегодные экономические потери, ассоциированные с этим состоянием, превышают 320 млрд долларов. В свою очередь, в странах Европейского союза 40 из 147 млн работающего населения страдают от последствий стресса, что ежегодно обходится обществу в 19 млрд долларов. Сложная социально-экономическая ситуация в Украине, безусловно, способствует увеличению распространенности и повышения тяжести расстройств, вызванных стрессовыми реакциями.

Несмотря на то что все люди в определенные моменты жизни сталкиваются со стрессом, выраженность ответной реакции организма на стрессовый раздражитель одной и той же силы значительно варьирует в зависимости от пола, возраста, структуры и уровня социальной поддержки личности. При этом роль стрессора могут играть разнообразные факторы как внешней среды, так и внутреннего мира человека. Экзогенные влияния чаще всего связаны со значительными изменениями в жизни, работой, трудностями в межличностных отношениях, финансовыми проблемами, высокой занятостью, семейными неурядицами. Предпосылками для возникновения стресса, связанными с внутренним миром человека, как правило, служат неопределенность, пессимизм, негативный внутренний диалог, нереалистичные ожидания, стремление к совершенству, отсутствие уверенности в себе.

В основе механизма развития симптоматики психогенного дистресса лежат изменения нейродинамики в образованиях лимбико-диэнцефального комплекса (коре лобных долей, комиссурах мозга и полосатого тела, лимбико-ретикулярных структурах, миндалевидном комплексе, гиппокампе, диэнцефальных отделах, гипоталамусе и гипофизе), нарушения в работе нейроэндокринных систем, а также в процессе нейротрансмиттерной передачи нервного импульса в серотонинергической, норадренергической и ГАМК-ергической системах, при участии которых реализуется эмоциональное реагирование на действие стрессогенного фактора. В частности, результаты исследований последних лет указывают на то, что в патогенезе стресса, когнитивных и эмоциональных нарушений, ассоциированных со стрессовыми расстройствами, важнейшую роль играет дисфункция N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, являющаяся отражением процесса дезадаптации на клеточном уровне и вызывающая повреждение клеток глии и нейронов префронтальной коры, миндалин и гиппокампа.

Дисфункция NMDA-рецепторов может возникать на фоне различных патологических состояний — оксидативного стресса, дефицита магния, гипергомоцистемии.

В результате подобных изменений при хроническом стрессе повышается уровень системной интеграции структур лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, что сопровождается активацией аппарата

отрицательных эмоций с развитием системного торможения.

В ходе изучения стрессовых реакций и их последствий для организма удалось обнаружить, что ключевую роль в патогенезе стресса играет недостаточность магния, которая в настоящее время относится к одним из наиболее распространенных дефицитных состояний человека. Так, Schimatschek (2001), проведя наблюдение за 16 тыс. пациентов, показал, что гипомagneмия встречается у 14,5% людей в общей популяции, а субоптимальный уровень этого макроэлемента регистрируется у 33,7% лиц. Дефицит магния может быть вызван недостаточным содержанием этого макроэлемента в рационе, уменьшением его реабсорбции либо увеличением экскреции с мочой на фоне сниженной функции почек (первичный дефицит); возросшими потерями магния с мочой вследствие приема диуретиков, стрессорных воздействий; повышенной потребностью в этом макроэлементе при беременности, в период интенсивного роста, на фоне соматической патологии.

Магний имеет важнейшее значение для организма, что объясняется не только его высоким содержанием (четвертое место после натрия, калия и кальция), но и способностью выступать в качестве кофактора ферментов, участвующих более чем в 300 биохимических реакциях. Среди них — креатинкиназа, аденилатциклаза, фосфофруктокиназа, аденозинтрифосфат (АТФ), K^+/Na^+ -АТФ-аза, Ca -АТФ-аза. Кроме того, магний задействован в реакциях окислительного фосфорилирования, синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот и липидов. Благодаря тому, что этот макроэлемент входит

в состав либо является кофактором многих нейроспецифических протеинов (глиофибрилярного кислого протеина, нейронспецифической енолазы, S-100), он играет ключевую роль в поддержании баланса между реакциями возбуждения и торможения в центральной нервной системе, регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера, проявляет нейропротекторные свойства (табл. 1). В то же время магний способствует улучшению эндотелиальной функции, задействован в процессе переработки насыщенных животных жиров и поддержании нормального липидного спектра крови, реализуемых за счет его активизирующего влияния на фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу, а также PPAR-рецепторы.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что хронический стресс ассоциируется с повышенной потребностью в магии вследствие активации симпатической нервной системы, интенсификации процесса липолиза, избыточного потребления АТФ (Seelig и соавт., 1994) и сопровождается существенным увеличением экскреции магния с мочой под действием адреналина и норадреналина (Mocci, 2000; G. Grases и соавт., 2006).

Таким образом, недостаточность магния в организме приводит к снижению энергетического потенциала клеток за счет уменьшения содержания макроэргических соединений и гипоксии, формирующейся в результате электролитного дисбаланса на фоне дисфункции мембранных насосов. Кроме того, высокая концентрация катехоламинов в сочетании с дефицитом магния вызывает дестабилизацию ДНК, обуславливающую укорочение теломера, нарушение продукции белков и функции митохондрий, ускоряющих процесс старения и гибели клеток (W.J. Rowe, 2012).

Установлено, что в организме взрослого человека содержится около 20–30 г магния: 60% — в костях, 20% — в мышцах

Таблица 1. Основные функции и клинические эффекты магния

Системы	Функции и клинические эффекты
Сердечно-сосудистая	Контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов, обеспечивает цикл систола/диастола, гипотензивный эффект за счет депрессии центральных механизмов регуляции артериального давления (АД), подавления прессорных рефлексов, частичной блокады нервных импульсов, уменьшения выделения катехоламинов и альдостерона, снижения чувствительности сосудов к прессорным агентам и прямого вазодилатирующего действия; препятствует потере калия; оказывает антиаритмическое действие
Свертывающая	Снижает агрегацию тромбоцитов, подавляет другие кальцийзависимые реакции в каскадах коагуляции крови
Нервная	Оказывает седативный эффект, регулирует нейрональную память, реализующуюся через NMDA-рецепторы, повышает устойчивость организма к стрессу, нормализует электрическую активность клеток центральной нервной системы
Мышечная	Обеспечивает нормальную нервно-мышечную возбудимость и мышечную сократимость, непосредственное расслабление мышечных волокон
Костная	Структурный компонент костей и зубной эмали, регулирует метаболизм кальция, предупреждает развитие остеопороза
Пищеварительная	Оказывает антиспастическое действие на желудок, улучшает перистальтику и запирающую функцию кардиального отверстия пищевода, ускоряет обмен веществ, нейтрализует кислотность, стимулирует перистальтику желудка, воздействует на кишечные пептиды, увеличивает экскрецию желчи, усиливает перистальтику кишечника и устраняет запоры функционального генеза
Бронхолегочная	Тормозит высвобождение гистамина из тучных клеток (мембраностабилизирующий эффект), тем самым купируя бронхообструкцию
Мочевыделительная	Оказывает диуретический эффект за счет усиления кровоснабжения почек, тормозит активность ренин-ангиотензиновой системы, снижает экскрецию оксалатов и мочевой кислоты, препятствует процессу камнеобразования
Эндокринная система и обменные нарушения	Участвует в регуляции обмена кальция: стимулирует синтез паратгормона, влияет на чувствительность органов-мишеней к действию витамина D, является природным гиполипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеинов высокой плотности, стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему

и <1% — в плазме крови и эритроцитах. Кроме того, достаточно большое количество магния находится в клетках сердца, нервной системы, почек. Магний поступает в организм преимущественно с бобовыми и злаковыми продуктами, листовыми овощами (прежде всего шпинатом), орехами. Потребность в этом макроэлементе значительно увеличивается при стрессе, физических нагрузках, в период роста, беременности и лактации, в условиях жаркого климата, при несбалансированном питании, патологии желудочно-кишечного тракта, полиурии, злоупотреблении алкоголем и синдроме хронической усталости.

При поступлении в организм достаточного количества кофакторов (молочной, аспарагиновой, оротовой кислот и витамина B₆) из пищи может усваиваться до 30-40% магния. Биодоступность магния регулируется генами, контролирующими процесс сборки и функционирования белков, которые могут выполнять роль рецепторов или ионных каналов. В частности, протеин TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel), являющийся ионным каналом, участвующим в транспорте двухвалентных катионов, способствует формированию функциональных комплексов с белком TRPM-7 на поверхности клеточных мембран. Изменения функционального состояния TRPM-7 под действием катехоламинов, развивающиеся на фоне эмоционального стресса, могут быть причиной возникновения дефицита магния (О.А. Громова, 2006).

Палитра симптомов стресса весьма разнообразна, при этом его проявления могут нарастать постепенно или появляться внезапно — в течение нескольких минут. Когнитивные изменения, ассоциированные со стрессовой реакцией, как правило, представлены проблемами с памятью, концентрацией внимания, тревожными мыслями, постоянным беспокойством. К эмоциональным симптомам стресса могут быть отнесены капризность, раздражительность или вспыльчивость, невозможность расслабиться, чувство перегруженности, одиночества и изоляции, депрессивные расстройства. Среди поведенческих изменений при стрессе чаще всего встречаются недоедание/переедание, нарушения сна, самоизоляция, пренебрежение обязанностями, вредные привычки. Кроме того, действие стрессора может индуцировать развитие целого ряда соматических нарушений — болевого синдрома, учащенного сердцебиения, кардиалгий, инсульта, колебаний АД, тошноты, головокружения, диареи/запора, снижения либидо, частых простудных заболеваний.

Одним из важнейших аспектов дефицита магния является то, что недостаточность этого макроэлемента приводит к снижению стрессоустойчивости организма. Это, в свою очередь, облегчает формирование стрессовой реакции, в результате которой увеличиваются потери магния с мочой, что приводит к усугублению имеющегося дефицита. Сходство между клиническими симптомами дефицита магния (табл. 2) и проявлениями острой реакции организма на стресс (учащенное сердцебиение, повышение АД, головные боли, спазмы и судороги, эмоциональная лабильность и др.) наглядно иллюстрирует наличие тесной взаимосвязи между этими состояниями. Восполнение пула магния в сочетании с пиридоксином в этих случаях повышает стрессоустойчивость организма благодаря нормализации активности белковых соединений — катехол-О-метилтрансферазы (регулирует содержание катехоламинов в крови), NMDA-рецепторов (активность гиппокампа), аденилатциклазы (регулирует реакцию реакцию клеток на гормональные и другие стимулы) и B₆-зависимых белков (И.Ю. Торшин и соавт., 2008).

Таблица 2. Симптомы и проявления дефицита магния	
Системы и органы	Симптомы
Нервная	Ухудшение когнитивных функций, снижение работоспособности, быстрая утомляемость, повышение тревожности, раздражительность, вегетативный дисбаланс, склонность к депрессии, инсомнические расстройства, головокружение, головные боли, парестезии, инсульт
Мышечная	Судороги, спазмы
Сердечно-сосудистая	Кардиалгии, сердцебиение, аритмии, колебания АД, удлинение интервала QT, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, пролапс митрального клапана, повышенный риск инфаркта миокарда
Дыхательная	Бронхо- и ларингоспазм
Пищеварительная	Запоры или диарея, пилороспазм, тошнота, рвота, абдоминальные боли, желчнокаменная болезнь
Опорно-двигательная	Остеопороз
Репродуктивная	Негативно сказывается на течении беременности, провоцируя преждевременные роды и повышая сократимость матки
Эндокринная	Гиперальдостеронизм, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение
Мочевыделительная	Склонность к образованию конкрементов
Соединительная ткань	Нарушения обмена коллагена, старение кожи

Таблица 3. Оценка уровня тревожности и стрессоустойчивости					
Тревожность (шкала 1)	1. Обычно я беспокоюсь по разным поводам				
	2. Я всегда ожидаю худшего				
	3. Я многого боюсь				
	4. Разные события легко вызывают у меня стресс				
	5. Мои проблемы поглощают меня				
	6. Множество событий должно произойти, чтобы я почувствовал себя раздраженным				
	7. Обычно я спокоен				
	8. Я не расстраиваюсь легко по разным поводам				
	9. Я не волнуюсь о том, что уже произошло				
	10. Я легко адаптируюсь к новым ситуациям				
Стрессоустойчивость (шкала 2)	11. Меня сложно смутить				
	12. Я могу сохранять спокойствие даже в напряженной ситуации				
	13. Я хочу контролировать ситуацию				
	14. Я быстро распознаю удобный случай				
	15. Я автоматически беру ситуацию в свои руки				
	16. Я чувствую, что не могу справиться с событиями				
	17. Я легко начинаю паниковать				
	18. Я боюсь, что не сделаю то, что нужно				
	19. Я часто испытываю напряжение в компании других людей				
	20. Меня легко испугать				
Вопросы № ^{оо} 1-5 и 11-15			Вопросы № ^{оо} 6-10 и 16-20		
1 балл – данное утверждение ко мне не относится;			1 балл – данное утверждение относится ко мне полностью;		
2 балла – данное утверждение относится ко мне частично;			2 балла – данное утверждение относится ко мне почти полностью;		
3 балла – данное утверждение относится ко мне наполовину;			3 балла – данное утверждение относится ко мне наполовину;		
4 балла – данное утверждение относится ко мне почти полностью;			4 балла – данное утверждение относится ко мне частично;		
5 баллов – данное утверждение относится ко мне полностью			5 баллов – данное утверждение ко мне не относится		
Интервьюируемый должен оценить по 5-балльной шкале, насколько перечисленные утверждения применимы лично к нему. Баллы начисляются по следующей схеме:					
Оценка результатов тестирования					
	Диапазон значений				
	Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
Общая оценка по шкале 1	≤13	14-22	23-39	40-46	≥47
Общая оценка по шкале 2	≤16	17-24	25-41	42-47	≥48

Современные методики диагностики стресса, в том числе определение степени тяжести стресса и других стрессассоциированных параметров, основаны преимущественно на использовании специальных опросников, предназначенных для измерения структуры переживаний стресса (шкала психологического стресса Лемура-Тесье-Филлиона, PSM-25),

оценки нервно-психического напряжения (Т.А. Немчина), определения доминирующего состояния (Л.В. Куликова), склонности к стрессу (Дж. Тейлора, Т.А. Немчина), методики «Утомление — монотонность — психическое пресыщение — стресс» (А.Б. Леоновой). Один из простых и эффективных психодиагностических тестов, позволяющих

оценить уровень тревожности и стрессоустойчивости личности, представлен в таблице 3. В таблице 4 приведены примеры рекомендаций, основанных на результатах тестирования.

Современная концепция лечения стрессовых состояний, а также предупреждения повторных эпизодов стресса за счет активизации естественных механизмов адаптации и повышения стрессоустойчивости организма предусматривает применение ряда немедикаментозных техник и фармакологических средств. Нелекарственные воздействия включают обучение человека навыкам преодоления стресса (копинг-стратегии, в т. ч. когнитивное реконструирование, тайм-менеджмент и др.), релаксационные техники без применения биологической обратной связи (прогрессивное расслабление мышц, контролируемая сигналом релаксация, управление стрессом) или с таковыми, расширение физической активности, соблюдение режима труда и отдыха, рациональное питание. К медикаментозным средствам, используемым в лечении и профилактике стрессовых нарушений, относятся препараты, влияющие на активность нейромедиаторов (бензодиазепины, антидепрессанты), и фармацевтические композиции на основе магния, которые регулируют работу NMDA-рецепторов и повышают стрессоустойчивость организма.

В процессе лечения стрессовых реакций и повышения устойчивости организма к действию различных стрессоров особое внимание необходимо уделять коррекции дефицита магния, принимающего активное участие в патогенезе стрессовых расстройств. Устранение нехватки магния в организме позволяет нормализовать процесс катаболизма катехоламинов и тем самым уменьшить их негативное действие на различные органы и ткани, а также приводит к торможению процессов возбуждения в коре головного мозга, вызывая седативный, анагетический и антиконвульсивный эффекты. Кроме того, восполнение пула магния в организме оказывает положительное влияние на эмоциональное состояние детей и взрослых: уменьшает выраженность симптомов астении, психоэмоциональную лабильность, раздражительность, тревожность и ассоциированные с ней проявления вегетативной дисфункции, а также способствует нормализации настроения пациентов. В совокупности с устранением внутриклеточного энергодифицита и нормализацией работы магнийассоциированных ферментных систем, задействованных в реализации важнейших каскадов биохимических реакций в организме, эти изменения способствуют расширению адаптационных резервов и повышению сопротивляемости организма стрессовым воздействиям.

В рамках фармакологической коррекции дефицита магния в настоящее время предпочтение следует отдавать комплексным препаратам, состоящим из органических солей магния (лактат, цитрат, пидолат) и дополнительных компонентов (витамин B₆), обладающих значимыми преимуществами перед монокомпонентными средствами на основе оксида, диоксида, карбоната, гидроксида или сульфата магния: более высокой биодоступностью действующего вещества и способностью интенсифицировать процесс проникновения ионов магния во внутриклеточное пространство.

Одним из современных представителей комплексных магнийсодержащих лекарственных препаратов является Магне-B₆® — комбинация органических солей магния и пиридоксина (витамина B₆) производства компании Sanofi Winthrop Industrie (Франция). Препарат Магне-B₆® выпускается в виде таблеток (магния лактата дигидрат

Продолжение на стр. 26.

Дефицит магния и феномен стресса:
неочевидные нюансы актуальной проблемы

Таблица 4. Примеры рекомендаций пациентам согласно результатам тестирования (см. табл. 3)

	Диапазон значений				
	Очень низкий	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
Шкала 1 (тревожность)	Если при заполнении анкеты Вы честно отвечали на поставленные вопросы, то скорее всего уровень Вашей тревожности значительно ниже, чем у остальных. Продолжайте следовать этой привычке, думайте позитивно и наслаждайтесь жизнью.	Согласно анкете, Вы тревожитесь меньше других. Если это соответствует действительности, то Вам повезло, потому что Вы не позволяете напряженности окружающих влиять на Вас. Благодаря небольшой физической активности Вы можете преодолеть даже этот незначительный стресс. Отправляйтесь на свежий воздух: поездка на велосипеде в течение получаса вечером или путешествие в выходные прогонит прочь все негативные мысли	Результаты анкетирования говорят о том, что в повседневной жизни Вы подвержены стрессу среднего уровня. Попробуйте массаж с ароматерапией и регулярно посещайте сауну! Это позволит Вам избавиться от токсинов, накопленных в течение зимы. Гуляйте по вечерам с Вашим партнером и обсуждайте с ним/ней то, что Вас раздражает	Согласно анкете, Вы более склонны к тревожности, чем большинство людей, и не любите неопределенности. Вы должны уделить пристальное внимание релаксации: выберите технику релаксации, стретчинг и не пренебрегайте массажем. После хорошего шведского массажа Вы почувствуете себя полностью обновленным	Анкетирование выявило уровень напряженности, значительно превышающий обычный. В долгосрочной перспективе это состояние может привести к психосоматическим заболеваниям, так что Вы должны действовать немедленно! Стоит попробовать йогу и регулярную медитацию. Вы всегда должны находить время для более длительного отдыха. Выходные в сочетании с массажем раз в два месяца помогут Вам расслабиться, но самое главное – это избавиться от негативных мыслей в своей голове.
Шкала 2 (стрессоустойчивость)	Вам известно всего лишь несколько копинг-стратегий, позволяющих справиться со стрессом. Обратите внимание на деятельность, позволяющую более эффективно избавляться от стресса (ежедневные активные физические упражнения в течение 20 мин в день), и соблюдение диетических рекомендаций. Например, убедитесь в том, что Вы потребляете достаточное количество магния	Ваши копинг-стратегии менее эффективны, чем у большинства людей. Очень важно, чтобы Вы смогли улучшить переносимость физических нагрузок и активности, направленной на снятие напряжения, а также уделить больше внимания диете (убедитесь в достаточном поступлении магния в организм)	Вы должны научиться справляться со стрессом. Повысьте переносимость физических нагрузок и деятельности, направленной на снятие напряжения, а также уделите внимание диете (например, убедитесь в том, что Вы потребляете достаточно магния). Старайтесь включать в рацион как можно больше овощей и фруктов, они наполнят вас энергией	Вам удается сохранить контроль даже в неожиданной ситуации, и Вы делаете все, что требуется. В сложных ситуациях обратите внимание на соблюдение диеты, восполнение нехватки магния, физическую активность и деятельность, позволяющую преодолеть стресс	Вы способны справляться со стрессовыми ситуациями, сохраняя при этом спокойствие. Безусловно, Вы всегда можете встретиться с неожиданной ситуацией. В этом случае больше внимания уделяйте надлежащей диете, оптимальному балансу магния, физической активности и деятельности, позволяющей освободиться от стресса

Продолжение. Начало на стр. 24.

470 мг + пиридоксина гидрохлорид 5 мг) и раствора для перорального применения (магния лактата дигидрат 186 мг + магния пидолат 936 мг + пиридоксина гидрохлорид 10 мг), которые позволяют эффективно восполнить дефицит магния в организме, обусловленный различными причинами, у пациентов старше 1 года. В педиатрической практике Магне-В6® используется в виде раствора для перорального применения (1-4 ампулы за 2-3 приема), а у взрослых – в таблетках (6-8 табл./сут за 2-3 приема). Назначение препарата Магне-В6® людям с магниевым дефицитом позволяет решить сразу несколько задач: устранить симптомы, вызванные нарушенным балансом магния в организме (нервозность, раздражительность, слабую тревогу, преходящую усталость, легкие расстройства сна и др.), расширить адаптационные резервы и повысить сопротивляемость организма стрессовым ситуациям, нормализовать функциональную активность органов и систем при различных заболеваниях, а также создать благоприятный фон для проведения медикаментозной терапии коморбидной патологии.

Таким образом, патогенез стрессовой реакции находится в тесной взаимосвязи с дефицитом одного из основных макроэлементов в организме – магния. Восстановление пула магния при помощи рационального питания и использования современных комплексных магнийсодержащих препаратов (Магне-В6®) является необходимым условием успешного лечения симптомов и последствий стресса, повышения стрессоустойчивости, а также нормализации важнейших биохимических каскадов в клеточных структурах различных органов и систем.

Подготовил **Антон Пройдак**



ФИЛАТОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ 2015

посвященные 140-летию
со дня рождения академика В.П. Филатова



21-22 мая 2015
Одесса, Украина

Организаторы:
Общество офтальмологов Украины
ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»

При поддержке:
Национальной академии медицинских наук Украины
Министерства здравоохранения Украины

Место проведения:
Институт им. В.П.Филатова

Оргкомитет:
Сайт: www.tou.org.ua
Телефоны: +380487465208; +380661466070
E-mail: filatovinstitut@ukr.net

АНОНС

Українське наукове медичне товариство оториноларингологів

XII з'їзд оториноларингологів
України

18-20 травня, м. Львів

Місце проведення: Національний академічний український драматичний театр ім. Марії Заньковецької (вул. Лесі Українки, 1).

Форми участі: усна доповідь; стендова доповідь; публікація тез.

Організаційний внесок (50 у. о. при оплаті до 1 квітня, 70 у. о. — після 1 квітня; 25 у. о. для молодих спеціалістів; за курсом Національного банку України на день сплати) включає участь у науковій програмі, відвідування виставки, отримання матеріалів з'їзду, фуршет, екскурсію у день заїзду. Проживання та товариська вечеря оплачуються окремо.

Реквізити для сплати оргвнеску: Українське наукове медичне товариство оториноларингологів, код ЗКПО 23697446, банк ГУ по м. Києву та Київській області ТББВ № 10026/0187 АТ «Ощадбанк»; р/р 26002300601155, МФО 322669 (з поміткою «Оргвнесок» або «Друк тез»).

Для довідок: тел.: (044) 483-12-82; тел./факс: (044) 483-15-80;
e-mail: amtc@kndio.kiev.ua; holodenko@list.ru

Більш докладну інформацію про з'їзд розміщено на сайті Українського наукового медичного товариства оториноларингологів: www.ents.com.ua

Конференція «Медичний заклад: організація та управління» — проблемні питання і перспективи вирішення

26-27 березня в м. Києві відбулася конференція «Медичний заклад: організація та управління», організаторами якої виступили компанія «МедЕксперт» та Юридичне бюро Олени Бабич. Партнерами заходу були компанії «БМТ» та «ПрофімедСервіс».

Понад 20 спікерів та експертів, найактуальніші теми у сфері менеджменту в медицині, 6 бізнес-кейсів із проблемних питань, що виникають під час управління медичними закладами та провадження медичного бізнесу в цілому — організатори підготували для учасників масштабний майданчик для обміну досвідом та практичними навичками.

Власники, керівники та менеджери медичних закладів мали змогу поділитися досвідом та обговорити актуальні проблеми реформування медицини, маркетингу та HR; інструменти збільшення доходів медичного закладу та багато інших питань. Щоб залучити «нову кров» у сферу медичного менеджменту, організатори надали можливість взяти участь у конференції студентам Школи охорони здоров'я Національного університету «Києво-Могилянська академія» (НАУКМА) на безоплатній основі.

Про менеджмент медичного закладу та нові тенденції у сфері медицини учасникам конференції розповідали найдосвідченіші фахівці в галузі управління медичним ринком, керівники провідних медичних закладів України, представники дотичних сфер: медичного страхування, асоціації франчайзингу, медичного туризму, — зовнішні консультанти зі стратегічного розвитку та медичного маркетингу, координатори проектів програм ЄБРР щодо підтримки малого та середнього бізнесу в Україні.

Юлія Кременська, завідувач відділу персоналізованої геноміки компанії NanoMedTech, спираючись на власний досвід, розповіла про феномен сингапурської медицини та про засновану на так званому принципі трьох M (MEDIFUND, MEDISAFE, MEDISHIELD) систему охорони здоров'я, ефективну при низьких бюджетних витратах, а також про автономію державних лікарень у прийнятті управлінських рішень.

Павло Ковтонюк, головний редактор журналу «PRO менеджмент в охороні здоров'я», викладач Школи охорони здоров'я НАУКМА, учасник Стратегічної дорадчої групи з питань реформування системи охорони здоров'я в Україні, переконував менеджерів медичних закладів: «Ніхто нічого не робитиме для вас за вас. Приватна медицина повинна «взяти справи у свої руки» й брати повноцінну участь у розвитку галузі охорони здоров'я».

Олена Куценко, консультант зі стратегічного розвитку та управління, презентувала нові моделі управління медичними закладами, які можуть відкрити «друге дихання» в розвитку клініки й суттєво покращити якість, доступність та ефективність послуг.

Тетяна Міхнова, генеральний директор і керівник проекту Медичного центру св. Параскеви (м. Львів), поділилася секретами успіху медичного закладу. На її переконання, це довіра замість лояльності, комунікація з пацієнтом, розуміння потреб як клієнтів, так і співробітників. Основою успішного медичного закладу має бути постійна взаємодія з працівниками. Слідкувати за досить швидкими змінами в потребах та очікуваннях пацієнтів лікарі не встигають, тож внутрішні опитування співробітників допомагають менеджменту медичного закладу розробляти систему інформаційної підтримки для персоналу та коригувати комунікаційні можливості лікарів і інших медичних працівників.

Андрій Кривонос, голова Директорату Асоціації франчайзингу України, ознайомив присутніх з новою сферою в українській медицині — франчайзингом, зробивши акцент на ризиках для обох сторін, перевагах та недоліках тієї чи іншої моделі.

Як збільшити доходи клініки за допомогою правильного маркетингу, хто такі «вигідні» працівники і які сценарії для персоналу потрібно розробити в медичному закладі — відповіді на ці питання прозвучали в доповіді **Юрія Черткова**, засновника та директора «Агентства медичного маркетингу».

Павло Вдович, координатор проектів програм ЄБРР щодо підтримки малого та середнього бізнесу в Україні говорив про те, наскільки важливо довіряти своєму консультанту, від чого залежить успіх проекту та які можливості для медичних закладів України надають програми консультаційної та фінансової підтримки від ЄБРР.

Про настання ери надшвидкого технологічного розвитку медицини, про те, які переваги від стрімкого розвитку сфери medical devices отримують медичні заклади та пацієнти, звітував **Максим Москаленко**, генеральний менеджер клінік «Німецька стоматологія», викладач Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця.

Володимир Богомаз, керівник проекту «Міжнародний медичний центр», кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 НМУ імені О.О. Богомольця, ділився власним баченням того, наскільки важливою є належна якість медичного процесу, як подолати прірву між теорією і практикою в управлінні якістю. Також він спрогнозував, використання яких інструментів дозволить менеджерам медичних закладів вчасно приймати необхідні рішення для покращення результативності діагностично-лікувального процесу.



Про особливості корпоративної культури в медичному закладі та про те, яким чином можна використовувати соціальну мережу Facebook у цьому аспекті, на прикладі клініки Into-Sana розповідала **Галина Усенко**, генеральний директор клініки Into-Sana (м. Одеса), кількість персоналу в якій становить близько 900 осіб. Такий звичай для багатьох онлайн-ресурсів, як Facebook, може бути зручним інструментом у процесі комунікації зі співробітниками не лише з приводу привітань зі святами, а й для спільного обговорення внутрішніх скарг і неординарних подій у закладі.

Експертами-практиками під час обговорення бізнес-кейсів першого дня були **Наталія Веретеннікова** (адміністративний директор Q-Clinic, м. Київ), **Олексій Бабич** (генеральний директор медичної лабораторії «Діла», м. Київ) і **Тамара Луговська** (директор Центру планування сім'ї Тамари Луговської, м. Дніпропетровськ). Експерти та учасники обговорювали дотримання лікарської таємниці, ділилися думками з приводу того, чому чорний PR — це все одно піар, які ризики він несе для медичного закладу та як навчити (і чи можливо навчити) працівників медичних центрів правильно діяти у форс-мажорних ситуаціях.

Доповідачі другого дня говорили про впровадження стандартів, медичний туризм, медичне страхування та лідерство.

Валерій Зукін, директор Клініки репродуктивної медицини «Надія» (м. Київ), запропонував до розгляду поняття індикаторів діяльності медичного закладу. На думку Валерія Дмитровича, дуже важливим є правильно визначитися з тим, які показники слід оцінювати в конкретному медичному закладі, з якою метою слід це робити та на які стратегічні рішення можуть впливати різні групи індикаторів.

На важливості гармонії між душею і тілом, на тому, як внутрішня гармонійність керівника медичного закладу впливає на розвиток організації та на комунікацію із співробітниками, зосередилася **Тетяна Тимошенко**, президент Благодійного фонду «Серцем і душею».

Кандидат юридичних наук **Сергій Антонов**, президент міжнародної корпорації PANAMEDICALGROUP, головний редактор журналу «Медична практика: організаційні та правові аспекти», ознайомив учасників з основними принципами управління якістю в медичних закладах і з особливостями підготовки та проведення сертифікації за стандартами ISO серії 9000.

На продовження теми ISO-сертифікації **Олексій Бабич**, генеральний директор медичної лабораторії «Діла» (м. Київ), ділився досвідом впровадження ISO-стандартизації

в очолюваному ним закладі та радив інвестувати у якість, адже в медичних установах від цього залежить життя людей, а також репутація закладу.

Тенденції розвитку страхової медицини в Україні окреслив **Олександр Залетов**, член національної комісії, що здійснює державне регулювання у сфері ринків фінансових послуг.

Анна Єніна, аналітик компанії «МедЕксперт», представила результати дослідження думки населення м. Києва щодо вибору ними медичних закладів та прокоментувала фактори, що, на її думку, мають найбільший вплив на рівень впізнаваності медичних закладів у м. Києві та Львові.

Віолетта Янишевська, президент Української асоціації медичного туризму, віце-президент ГНТС, охарактеризувала сучасні тенденції та перспективи розвитку медичного туризму в нашій країні. Спікер звернула увагу на те, що якщо сьогодні українські медичні заклади спільно будуть працювати над іміджем України як держави, в якій є якісні медичні послуги, то завтра кожному учаснику сфери виїзного медичного туризму буде значно легше залучити іноземних пацієнтів.

Доповідь **Юлії Хомич**, директора JK Consulting Group, була присвячена досвіду клінік Туреччини як одного з лідерів у сфері медичного туризму.

Леся Хоролєнко, адвокат Юридичного бюро Олени Бабич, підготувала для керівників медичних закладів матеріал про основні зміни в українському законодавстві у цьому році, які торкнуться сфери медичних послуг.



Про успішність медичного закладу і головні ознаки успіху говорила **Олена Лепешина**, директор компанії «МедЕксперт». Виступ був присвячений факторам, які мають значний вплив на рівень успішності медичного закладу. Доповідач дала поради, що варто врахувати, щоб заклад був у short-list для вибору з-поміж інших, а також зорієнтувала у тому, хто є та особа, відносно очікувань якої має формуватися стратегія розвитку медичного закладу.

Експертами-практиками при обговоренні бізнес-кейсів другого дня були **Дмитро Левченко** (виконавчий директор Медичного центру св. Параскеви, м. Львів), **Ірина Дамаскіна** (директор Українсько-Німецької клініки Flexis, м. Київ) та **Дмитро Луфер** (операційний директор клініки Into-Sana, м. Одеса). Експерти й учасники поділилися власним досвідом боротьби з неофіційними оплатами у приватних медичних закладах, говорили про те, як можна захистити матеріальні цінності медичного закладу, а також дискутували щодо впливу присутності керівника на робочому місці на поведінку персоналу клініки.

Частину коштів від реєстраційної участі в конференції та партнерських програм організатори направили в Благодійний фонд «Серцем і душею» для підтримки учасників АТО.

Під час дводенного спілкування з колегами та обміну досвідом учасники конференції мали змогу отримати ефективні поради та консультації від керівників і менеджерів провідних медичних закладів. Озвучені питання та приклади рішень, використаних компаніями, допоможуть вирішити наявні проблеми в діяльності лікувальних установ.

Високий рівень організації, актуальні доповіді, практичні поради оцінили учасники, представники преси та гості заходу. Маємо надію, що наступного року ще більше зацікавлених в отриманні унікальних знань спеціалістів зможуть відвідати конференцію та долучитися до найгучнішої події у сфері медицини.

Кетонал®

Кетопрофен

Диклак®

Диклофенак натрію

НА ЗАХИСТІ ПАЦІЄНТА ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ

- Швидка дія^{1, 2}
- Добовий контроль при одноразовому прийомі^{1, 2}
- Найбільший вибір форм і дозувань для лікування ваших пацієнтів³



1. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. Данилов Ал.Б. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия" №1 | 2013
2. Новые возможности диклофенака с улучшенной фармакодинамикой. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Medicus Amicus N1 - 2, 2008
3. Інформація подана на підставі аналізу реєстра лікарських засобів www.drfg.kiev.ua

Відпускаються за рецептом, крім Диклак гель, який є безрецептурним препаратом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66, www.sandoz.ua.

Кетонал® Р.П. № UA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/02/01
Диклак® РП UA/9808/01/01, UA/1202/03/01, UA/8908/01/01, UA 9808/02/01, UA 9808/01/02



SANDOZ
a Novartis company

Боли в спине: современный подход к диагностике и лечению

18-19 марта в Виннице состоялась конференция для практикующих врачей «Терапия 2015: достижения и перспективы», в ходе которой был затронут ряд актуальных терапевтических и междисциплинарных проблем, в том числе вопрос диагностики и лечения такого многоликого синдрома, как боль в спине.

Боль в спине занимает одно из лидирующих мест в обширном списке болевых синдромов и входит в перечень наиболее частых причин обращения пациентов в лечебно-профилактические учреждения различного профиля. В течение жизни острая боль в спине различной степени интенсивности возникает у 80-90% населения, примерно в 20% случаев отмечается периодическая рецидивирующая хроническая боль в спине продолжительностью от нескольких недель. Протокол обследования таких пациентов и его нюансы, а также вопросы рациональной терапии синдрома осветил **заведующий кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Московко.**

— Согласно традиционной классификации, различают острую и хроническую боли в спине. Первая является острой сигнальной ноцицептивной реакцией, протекающей в виде эпизодов длительностью не более 3 мес. Хроническая боль, соответственно, продолжается более 90 дней, в большинстве случаев носит рецидивирующий характер и сопровождается нейропатическим компонентом. Важно отметить, что в 90% случаев боли в спине самостоятельно проходят в течение 6-12 нед, почти у 50% пациентов симптомы исчезают в течение 1-й недели после возникновения без применения какого-либо лечения, следовательно, излишний драматизм в подходах к диагностике и терапии данного синдрома не всегда уместен. Однако есть и обратная сторона медали: чем дольше пациент жалуется на непрекращающиеся боли в спине, тем меньше шансов на полное восстановление трудоспособности.

Что касается нозологической характеристики болей в спине, то статистически наиболее частой формой является механическая боль, гораздо реже встречаются такие подвиды алгии, как неопластическая, ревматологическая, эндокринологическая, психиатрическая и другие, более редкие, варианты. В 70% случаев этиологическим фактором боли в спине является поясничное мышечное напряжение, в 10% — дегенеративные изменения позвоночника, в 4% — грыжи дисков; 1% приходится на онкологические причины и проч.

С позиции клинического подхода различают 3 категории боли в спине. Мышечно-связочные нарушения, переломы, спондилит, инфекции, опухоли внепозвоночной локализации образуют категорию изолированной боли нижних отделов спины, встречающуюся в 93% случаев. Вторую категорию составляют корешковые синдромы (с частотой 4%), проявляющиеся в виде чистой радикулопатии или в сочетании с ассоциированными симптомами, третью — стеноз спинального канала (3% случаев). В соответствии с указанными категориями необходим дифференцированный подход к назначению терапии различным категориям пациентов. В случае изолированной боли в спине в простом варианте в соответствии с международными стандартами применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты различными курсами, до 6 нед и более. В осложненных ситуациях, когда у пациента имеется ≥ 2 фактора риска (возраст старше 50 лет, онкопатология в анамнезе, инфекции, травмы, иммунодефицитные состояния), СОЭ > 20 мм/ч, показано диагностическое обследование (МРТ, СКТ).

Острая стреляющая боль с иррадиацией, сопровождающаяся онемением и парестезиями, усиливающаяся при кашле, чихании, маневре Вальсальвы, проявляющаяся мышечной слабостью и потерей рефлексов, чаще всего указывает на наличие корешкового синдрома, требующего консервативного лечения в течение 6 нед с последующим хирургическим вмешательством при неэффективности терапии. Следует неизменно критически относиться к результатам визуализирующих исследований в неврологии, поскольку, по данным М. Jensen (1995), у 52% асимптомных пациентов при обследовании имеют место выбухание дисков на различных уровнях, у 27% — признаки протрузии дисков, которые, естественно, не требуют чрезмерной настороженности лечащего врача, тем более срочного хирургического вмешательства.

Заподозрить спинальный стеноз поможет характер жалоб: боль сопровождается клаудикацией, парестезиями; исчезает в сидячем положении или при наклоне вперед;

возникает чаще всего у людей пожилого возраста. Лечение также возможно консервативное и оперативное — в объеме ламинэктомии после визуализации на МРТ, СКТ.

При боли в спине «красными флагами», требующими особого внимания врача, являются:

- травма в анамнезе;
- ночная боль в положении лежа, особенно при наличии онкопатологии в анамнезе;
- мочевая и кишечная дисфункции (недержание);
- общие симптомы (потеря массы тела, лихорадка, увеличение лимфоузлов);
- факторы риска развития спинальной инфекции;
- отсутствие эффекта от лечения в течение ≥ 1 мес;
- общая мышечная слабость.

Безусловно, при сборе анамнеза важно отмечать, кем, где и в каких условиях работает пациент, наличие у него неправильных моторных привычек, обращать внимание на патологические изменения осанки, присутствие симптома короткого плеча и проч.

Согласно современным рекомендациям ВОЗ, лечение боли в нижней части спины должно включать в себя:

- устранение причины боли (при наличии такой возможности);
- отдых на протяжении 2-5 дней (при острой боли с первых дней возникновения, при хронической — не показан);
- назначение НПВП и анальгетиков;
- применение миорелаксантов;
- использование местной терапии (мази, гели)
- иглорефлексотерапию;
- физические упражнения;
- адекватную физиотерапию;
- психологическую коррекцию;
- обучающие программы для работы с пациентами.

Как видим, в консервативном лечении любой из форм боли в спине лидерами являются НПВП. В последние годы арсенал НПВП значительно расширился. Требования к препарату выбора по-прежнему строгие: максимальная эффективность, минимум побочных реакций, адекватная стоимость, удобство применения, производитель с положительной репутацией. Необходимо также учитывать современные принципы назначения НПВП, которые заключаются в использовании минимальной эффективной дозы препарата, приеме одновременно не более одного НПВП, оценке клинической эффективности уже через 5-7 дней от начала терапии, а также возможности отмены препарата после купирования боли. Следует стремиться к полному и раннему устранению боли, активному вовлечению пациента в процесс лечения и реабилитации, обучению его методам профилактики обострения.

Одним из хорошо зарекомендовавших себя препаратов является кетопрофен (Кетонал®, «Сандоз»), производное пропионовой кислоты. Особенностью его противовоспалительного действия является не только ингибирование синтеза простагландинов на уровне циклооксигеназы (ЦОГ). Он также ингибирует липоксигеназу, подавляет активность брадикининов, стабилизирует лизосомальные мембраны. При приеме внутрь препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч. Кетонал® хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительную ткань. Значимые концентрации достигаются уже через 15 мин после однократного внутримышечного введения 100 мг кетопрофена. Важным преимуществом препарата является то, что он представлен в различных лекарственных формах: капсулы, таблетки форте, ретард, раствор для внутримышечных инъекций, гель и суппозитории.

Кетонал® обладает сбалансированной активностью в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что позволяет оптимально сочетать высокую эффективность с хорошей переносимостью, по данным ряда авторов, сравнимой с таковой селективных НПВП.

Исследователи связывают мощный обезболивающий эффект Кетонала с его воздействием на уровне задних рогов спинного мозга и непосредственным влиянием на таламические центры болевой чувствительности, что,



С.П. Московко

по-видимому, ассоциировано с угнетением синтеза простагландинов в ЦНС. Анальгетическое действие кетопрофена находится практически на одном уровне с соответствующим показателем для морфина. По сравнению с декскетопрофеном Кетонал® обладает в 1,5 раза более мощной анальгезирующей активностью при сопоставимом профиле безопасности. Вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения при приеме кетопрофена в 8 раз ниже, чем при терапии кеторолаком. При выборе НПВП для лечения пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, особенно лиц пожилого возраста, следует отдавать предпочтение именно Кетоналу, так как препарат обладает коротким периодом полураспада, характеризуется меньшим влиянием на уровень артериального давления и проводимую гипотензивную терапию, чем т. н. классические НПВП.

При выборе препарата для терапии пациента, нуждающегося в приеме максимально щадящей формы НПВП, следует обратить внимание на Кетонал® Duo. Это инновационный продукт на фармацевтическом рынке, отличающийся максимальным удобством приема — 1 капсула 1 р/сут. Кетонал® Duo представляет собой капсулы, содержащие 150 мг активного вещества, заключенного в белые и желтые пеллеты, обладающие соответственно быстрым и медленным высвобождением, что обеспечивает оперативное наступление обезболивающего эффекта с пролонгированием его на сутки.

Таким образом, препарат Кетонал® зарекомендовал себя как высокоактивное противовоспалительное средство. При этом он демонстрирует хорошую переносимость не только в лечении острых приступов, но и при длительной терапии воспалительных процессов, в том числе у лиц пожилого возраста.

Одним из наиболее популярных на сегодня и часто назначаемых НПВП в мировой клинической практике остается диклофенак. С момента его регистрации более 1 млрд человек получили лечение диклофенаком. В ТОП-10 самых продаваемых лекарственных препаратов диклофенак занимает 8-е место (T.J. Gan, 2010). Терапевтическое действие диклофенака связано с угнетением синтеза циклооксигеназы и ингибированием синтеза простагландинов; в большей степени он воздействует на изофермент ЦОГ-2. Вследствие малого влияния на ЦОГ-1 диклофенак в 2 раза реже, чем ацетилсалициловая кислота, вызывает эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта. Есть данные, свидетельствующие, что диклофенак обладает также центральной анальгетической активностью, связанной с влиянием на опиоидные рецепторы.

По большому счету, диклофенак не нуждается в представлении, это давно известный врачам и пациентам препарат с уникальными свойствами. Инновации последних лет касаются усовершенствования формы выпуска средства. Заслуживающим внимания является препарат с модифицированным высвобождением Диклак® ID («Сандоз»), обеспечивающий одновременно быстрое и пролонгированное действие, за счет чего обезболивающий эффект наступает уже через 15 мин после приема и продолжается 24 ч. Средство доступно в дозировках 75 и 150 мг.

После внедрения диклофенака в клиническую практику прошел уже 41 год, однако препарат остается золотым стандартом, с которым сравнивают все новые НПВП. Разнообразие лекарственных форм препарата, доступная цена позволяют подобрать оптимальную терапию максимально широкому кругу пациентов.

Главная задача для врача — выбрать правильный подход: взвешивать — к диагностике, щадящий — к лечению, индивидуальный — к пациенту. В случае с болью в спине такая тактика позволяет предотвратить трансформацию острой алгии в хроническую, уменьшить частоту и выраженность обострений, сократить сроки временной нетрудоспособности и улучшить качество жизни пациентов.

Подготовила **Александра Меркулова**

3-02-АНП-РЕЦ-0415





Всемирный конгресс по остеопорозу и остеоартриту WCO-IOF-ESCEO 2015: новости о главном

Долгожданная весна стремительно ворвалась в общественную и научную жизнь. Яркое солнце, теплый ветер, первые весенние цветы не только подарили всем радостное настроение и вызвали прилив жизненных сил, но и принесли с собой новые впечатления, знания и события. Одним из мероприятий, вызвавших весеннее оживление у медицинской общественности, стал очередной Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы (WCO), традиционно организованный Международной федерацией остеопороза (IOF) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO).

26-29 марта более 3500 делегатов из разных стран мира собрались вместе, чтобы обсудить новые тенденции в диагностике, профилактике и лечении остеопороза и остеоартрита, обменяться накопленным клиническим опытом, наладить новые и укрепить уже существующие деловые связи.

В этом году местом проведения конгресса была выбрана яркая и многоликая Италия — страна, пропитанная духом Римской империи и осененная звоном многочисленных храмов, всемирно известная лыжными трассами и великими футбольными клубами. Среди множества итальянских городов организаторы WCO-IOF-ESCEO 2015 оставили свой выбор на самом современном и обаятельном — на Милане. Город, хранящий величайшее творение Леонардо да Винчи — знаменитую «Тайную вечерю», гордящийся кафедральным собором Дуомо и оперным театром Ла Скала, являющийся одним из ведущих мировых центров культуры, моды и дизайна, на несколько дней стал еще и столицей мировой медицинской науки. На этот раз визитной карточкой конгресса был выбран символ современно-го Милана — галерея Витторио Эммануэле II, сквозь стеклянный купол которой проступают черты средневекового города: грандиозные и роскошные Дуомо, Ла Скала, замок Сфорцеско, Павильонский канал.

Желая еще раз подчеркнуть двойственность Милана, успешно сочетающего в себе черты современного и средневекового города, организаторы провели церемонию открытия конгресса в античном здании XV века — Палаццо делле Стеллине, а основную часть работы WCO-IOF-ESCEO перенесли в ультрасовременный конгресс-центр Италии — Fiera Milano Congressi.



Регистрация участников

Научная программа WCO-IOF-ESCEO 2015 была весьма насыщенной и интересной. Ее ядро составили 8 пленарных лекций знаменитых ученых, 50 докладов и 12 научных сессий от ведущих экспертов, 18 устных презентаций лучших постерных докладов, 16 специальных и 9 сателлитных симпозиумов. На протяжении 4 дней более 3500 делегатов из разных стран мира активно участвовали в работе различных учебных курсов и практических мастер-классов, обсуждали представленные результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов.

Первый день работы конгресса начался с торжественной церемонии открытия

WCO-IOF-ESCEO 2015. С приветственным словом выступили президент IOF, профессор John A. Kanis (Великобритания) и президент ESCEO, профессор Jean-Yves Reginster (Бельгия).



Президент IOF, профессор J.A. Kanis (слева) и президент ESCEO, профессор J.-Y. Reginster (справа)

Они отметили, что общая цель всех участников конгресса заключается в получении новых знаний и умений в области профилактики и лечения остеопороза и остеоартрита — основных инвалидизирующих заболеваний у лиц пожилого возраста. J.A. Kanis и J.-Y. Reginster выразили надежду, что делегаты, ознакомившись с новыми пониманиями метаболизма и патологии костной ткани и получив сведения о новых стратегиях профилактики, диагностики и лечения остеопороза и остеоартрита, смогут успешно применить полученные знания в практической деятельности.

Право прочитать почетную лекцию, открывающую работу WCO-IOF-ESCEO 2015, было предоставлено профессору Jose Vouillamoz (Швейцария). Ученый — ботаник и генетик винограда заинтересовал всех присутствующих оригинальной темой своего доклада «Историческая генетика винных сортов винограда». Основываясь на результатах анализа ДНК более 300 сортов винограда, профессор J. Vouillamoz поведал присутствующим, что в генеалогическом древе сорта винограда Пино имеется генетическая связь между бургундским виноградом Пино-Нуар и сортом Сира, произрастающим в районе французской реки Роны, а также такими разновидностями бордоских сортов, как Каберне Совиньон, Каберне Фран, Мерло и Мальбек. По мнению J. Vouillamoz, существует небольшое ядро сортов-основателей, которые благодаря спонтанным скрещиваниям на виноградниках породили множество разновидностей винограда, ныне всеми любимых. В подтверждение своих слов ученый привел результаты анализа ДНК, продемонстрировавшие, что известный сорт Саваньен Блан, произошедший от обычного Пино, в свою очередь, является прародителем некоторых других сортов белого винограда, включая Шенен Блан, Грюнер Вельтлинер, Совиньон Блан, Пти Манси и Вердельо.

Интригующая лекция и сопровождавшие ее пряные и терпкие ароматы французских и итальянских вин сделали атмосферу в Палаццо делле Стеллине поистине теплой и праздничной. В такой обстановке прошло следующее торжественное событие — вручение премии имени

Pierre Delmas (высшей награды в остеологии, присуждаемой IOF, ESCEO при поддержке компании Servier за наиболее значимые исследования в области остеопороза и патологии опорно-двигательного аппарата). Делегаты радушно приветствовали президента ESCEO, профессора J.-Y. Reginster, которому и была вручена эта высокая награда.



Вручение премии имени Pierre Delmas

Вручая награду, президент IOF J.A. Kanis отметил: «Я имею честь сотрудничать с J.-Y. Reginster на протяжении почти 2 десятилетий. В течение всего этого времени он вносил значительный вклад в изучение остеопороза и продолжает делать это».

Кроме награждения состоявшихся ученых, в ходе WCO-IOF-ESCEO 2015 были особо выделены наиболее интересные работы молодых специалистов, которым впоследствии была присуждена специальная премия ESCEO Fellowships. В этом году победителями стали Gemma Marcucci (Италия) и Daniel Pinto (США). Благодаря финансовой поддержке компании MSD каждый из номинантов получил по 12 500 долларов США для проведения дальнейших научных исследований.



Номинанты ESCEO-MSD Fellowships

Следующий день работы конгресса начался с пленарной лекции профессора Roger Fielding (США), посвященной патогенетическим параллелям между остеопорозом и саркопенией (атрофическим дегенеративным изменением скелетной мускулатуры, приводящим к постепенной потере мышечной массы). Докладчик отметил, что одновременное существование остеопороза и саркопении приводит к синдрому старческой немощи и может провоцировать рост летальности. С уменьшением мышечной и костной массы, а также мышечной силы снижается уровень физического функционирования и увеличивается риск переломов и стойкой инвалидизации. По мнению R. Fielding, общие патогенетические механизмы возникновения саркопении и остеопороза, а также значительная различная необходимость требуют разработки новых методов лечения, направленных на одновременную коррекцию возрастных потерь как мышечной, так и костной массы.

Множество сообщений, сделанных в течение этого дня, было посвящено лечению остеопороза. Одним из самых ожидаемых и обсуждаемых событий на WCO-IOF-ESCEO 2015 стало представление

результатов рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования LOFT. В проведении этого РКИ приняли участие медицинские центры из США, Германии, Нидерландов, Италии, Индии, Кореи, Китая, Японии, Бельгии, Франции, Аргентины и Бразилии. Результаты исследования LOFT презентовал профессор M.R. McClung (США). Он подчеркнул, что испытание LOFT было посвящено изучению эффективности и безопасности применения оданакатиба (селективного ингибитора катепсина К) для профилактики возникновения остеопоротических переломов. В III фазе исследования LOFT приняли участие женщины старше 65 лет, находившиеся в постменопаузе, у которых значение Т-критерия минеральной плотности кости (МПК) тазобедренного сустава или шейки бедра было $\leq -2,5$, а также больные с рентгенологически подтвержденным переломом позвоночника и Т-критерием $\leq -1,5$. Пациенток, соответствовавших условиям включения в исследование, рандомизировали для перорального приема 50 мг/нед оданакатиба или плацебо. Участницам РКИ дополнительно рекомендовали принимать витамин D (5600 МЕ/нед) сочетанно с препаратами кальция (1200 мг/сут). Всего было рандомизировано 16 713 пациенток, из них статистическому анализу подверглись результаты обследования и лечения 16 071. Средний возраст участниц составил 72,8 года, при этом 46,5% из них ранее перенесли перелом позвоночника; средние значения Т-критерия МПК для тазобедренного сустава были равны $-2,4$, для шейки бедренной кости — $-2,7$, для поясничного отдела позвоночника — $-2,7$. Средняя длительность наблюдения превысила 2 года и составила 34,5 мес. Оказалось, что по сравнению с плацебо прием оданакатиба способствовал уменьшению относительного риска возникновения новых переломов позвоночника / предупреждал ухудшение морфометрических данных перенесенных переломов позвоночника на 54%; снижал вероятность возникновения переломов шейки бедренной кости на 47%, а появления невертебральных переломов — на 23% ($p < 0,05$ во всех случаях). Завершая свое выступление, M.R. McClung подчеркнул, что оданакатиб является терапевтическим средством, позволяющим эффективно и безопасно снизить вероятность возникновения остеопоротических переломов у женщин, страдающих постменопаузальным остеопорозом.

Пristальное внимание многих делегатов привлекла серия сообщений о результатах клинического применения гуманизированных моноклональных антител к склеростину. Одно из этих сообщений было посвящено ромосозумабу. Результаты данного многоцентрового РКИ также представил профессор M.R. McClung. Во второй фазе клинических испытаний приняли участие 419 постменопаузальных женщин, у которых значения Т-критерия для поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедренной кости соответствовали заданным параметрам: $\leq -2,0$ и $\leq -3,5$. Пациенток рандомизировали для приема 70, 140 или 210 мг ромосозумаба 1 раз в месяц, 140 или 210 мг ромосозумаба 1 раз в 3 мес или плацебо на протяжении 2 лет. После завершения первой 2-летней фазы исследования пациенток, желавших принять участие во второй продленной фазе испытания, подвергали повторной рандомизации для приема деносумаба или плацебо в течение 1 года.

Как показали результаты углубленного статистического анализа, прием ромосозумаба способствовал быстрому и значимому увеличению МПК уже в течение 1-го года лечения и содействовал последующему ее росту на протяжении 2-го года терапии. При этом наилучшие результаты наблюдались у пациенток, получавших ромосозумаб в дозе 210 мг 1 раз в месяц: у этих женщин МПК поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава возросла на 15,7 и 6,0% соответственно (рис. 1).

У пациенток, однократно принимавших 210 мг ромосозумаба в течение месяца и рандомизированных затем для приема деносумаба, отмечалось дальнейшее повышение МПК со скоростью, подобной той, что наблюдалась на 2-м году терапии ромосозумабом. Показатели МПК участниц, попавших в продленной фазе исследования в группу плацебо, вернулись к исходным значениям. Ромосозумаб способствовал быстрому остеогенезу и уменьшал резорбцию костной ткани. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав концентрации маркеров формирования (P1N1 — N-терминального пропептида коллагена I типа) и разрушения костной ткани (СТХ — карбокситерминального перекрестно-связывающего телопептида костного коллагена). Оказалось, что прием ромосозумаба сопровождался транзитным увеличением P1N1, уровень которого через 6-12 мес возвращался к исходным значениям и оставался ниже первоначальной концентрации в течение всего 2-го года терапии. Содержание СТХ на протяжении 2-го года лечения было ниже исходных значений. В когорте пациенток, однократно принимавших 210 мг ромосозумаба в течение 1 мес и перешедших впоследствии на прием деносумаба, уровни P1N1 и СТХ снизились. В группе участниц, переведенных в продленной фазе исследования на плацебо, содержание P1N1 постепенно вернулось к исходным значениям, тогда как концентрация СТХ сначала превысила первоначальный уровень, а затем снизилась к исходным показателям. Докладчик подчеркнул, что нежелательные явления с одинаковой частотой возникали в группе ромосозумаба и плацебо как в течение первых 2 лет терапии, так и на протяжении 3-го года лечения. «Результаты лечения, достигнутые благодаря приему ромосозумаба, значительно улучшаются при условии последующего дополнительного назначения деносумаба», — констатировал профессор M.R. McClung.

Логичным продолжением данной темы послужило сообщение профессора S. Paparoulos (Нидерланды) о результатах 6-летнего применения деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза в рамках продленной фазы исследования FREEDOM. Докладчик отметил, что все пациентки, участвовавшие в продленной фазе испытания (n=3098; средний возраст — 79 лет), принимали 60 мг деносумаба 1 раз в 6 мес, а также ежедневно получали препараты кальция и витамина D. В соответствии с дизайном исследования их разделили на 2 группы. Пациентки, вошедшие в группу длительного лечения, получали деносумаб более 9 лет (3 года в рамках исследования FREEDOM и более 6 лет в ходе продленной фазы). Общая длительность приема деносумаба в группе перекрестного лечения превысила 6 лет (в исследовании FREEDOM — плацебо на протяжении 3 лет; в продленной фазе — деносумаб более 6 лет). Докладчик обратил внимание присутствующих на тот факт, что в обеих группах концентрации СТХ и P1N1 снижались после приема каждой дозы деносумаба. Ежегодная частота возникновения неverteбральных (рис. 2) и тяжелых неverteбральных переломов оставалась достаточно низкой в обеих группах.

Нежелательные (в т. ч. серьезные) явления возникали редко, при этом

в группе длительного и перекрестного лечения не было зафиксировано ни одного случая атипичного перелома бедренной кости. S. Paparoulos отметил, что длительный 9-летний прием деносумаба у больных старческого возраста способствует уменьшению интенсивности процессов ремоделирования костной ткани и ассоциирован с низкой распространенностью неverteбральных и тяжелых неverteбральных переломов.

Еще одно сообщение было посвящено бросозумабу (моноклональному антителу к склеростину) — профессор B. Mitlak (США) сделал акцент на клинической эффективности применения препарата у пациенток с низкой МПК. В соответствии с дизайном исследования пациентки с низкой МПК (n=120) были рандомизированы для приема 180 мг бросозумаба 1 раз в 2 нед, 180 мг бросозумаба 1 раз в 4 нед, 270 мг бросозумаба 1 раз в 2 нед или плацебо. МПК оценивали при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии через 52 нед от начала лечения. Средний возраст пациенток составил 65,9 года (50,2-83,5 года), индекс массы тела — 23,0 кг/м² (14,8-40,5 кг/м²), значение Т-критерия поясничного отдела позвоночника составило -2,76 (от -4,03 до -1,52). Оказалось, что через 52 нед от начала терапии МПК позвоночника и тазобедренного сустава увеличилась вне зависимости от возраста пациенток, среднего значения ИМТ и Т-критерия поясничного отдела позвоночника -2,5 (p>0,10 в каждом случае).

Большинство сообщений и докладов, прозвучавших на WCO-IOF-ESCEO 2015, касались изучения эффективности различных препаратов в лечении остеопороза у женщин, и лишь немногие выступления освещали результативность применения лекарственных средств для коррекции явлений остеопороза у лиц мужского пола. Одно из них было сделано профессором R.D. Chapurlat (Франция). Представляя предварительные результаты двойного слепого РКИ III фазы, докладчик отметил, что его целью было изучение безопасности и эффективности оданакатиба в лечении остеопороза у мужчин. В этом РКИ приняли участие мужчины в возрасте 40-95 лет, страдавшие первичным идиопатическим или вторичным остеопорозом, развившимся на фоне гипопаратиреоза, у которых значения Т-критерия для поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости, тазобедренного сустава колебались от ≤-2,5 до ≤-4,0. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема 50 мг оданакатиба в неделю или плацебо на протяжении 24 мес. При наличии показаний пациентам дополнительно назначали витамин D (5600 МЕ/нед) или препараты кальция (1200 мг/сут). Первичной конечной точкой исследования являлись динамические изменения МПК поясничного отдела позвоночника в ходе лечения; вторичными конечными точками были динамика МПК шейки бедренной кости и тазобедренного сустава, маркеры костного ремоделирования, безопасность и переносимость препарата. Представляя полученные результаты, R.D. Chapurlat еще раз подчеркнул, что они являются предварительными, а окончательные выводы можно будет сделать только после полной статистической обработки всех данных, но уже сейчас, основываясь на результатах анализа лечения 292 пациентов, можно предположить, что оданакатиб является потенциально эффективным препаратом для лечения остеопороза у мужчин.

В течение 3-го рабочего дня участники конгресса имели возможность прослушать сразу 3 пленарные лекции. Проблемная лекция под названием «Как долго нам следует лечить больных остеопорозом?», представленная профессором

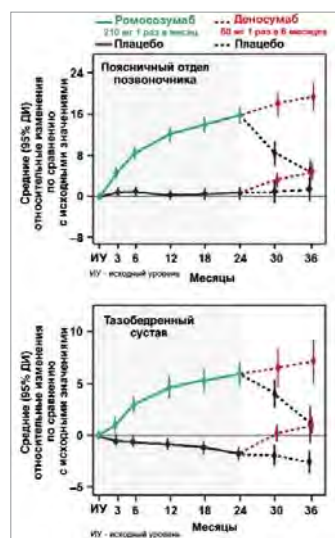


Рис. 1. Динамика МПК у постменопаузальных женщин на фоне приема ромосозумаба

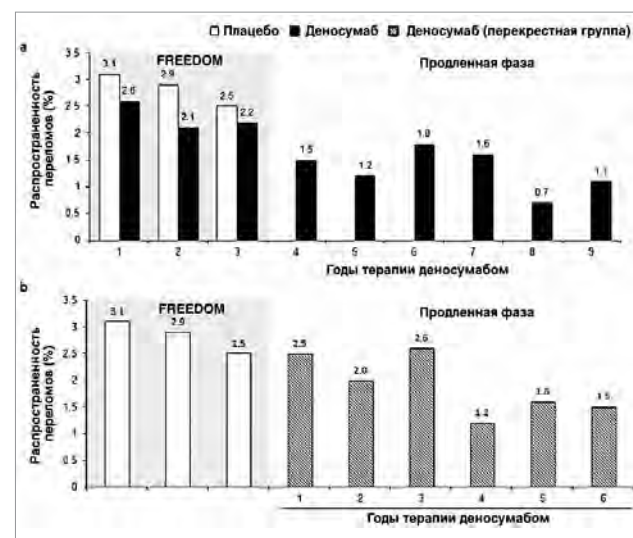


Рис. 2. Ежегодная распространенность неverteбральных переломов в группе длительного (а) и перекрестного (б) лечения

M.L. Brandi (Италия), вызвала наибольший интерес аудитории.

Кратко охарактеризовав препараты, применяемые для лечения остеопороза (бисфосфонаты, ралоксифен, стронция ранелат, терипаратид, деносумаб), докладчик подчеркнул, что современные препараты позволяют на 40-69% снизить риск возникновения остеопоротических переломов. Несмотря на то что выбор препарата проводится с учетом МПК, наличия у пациента тех или иных факторов риска, сведений об эффективности и стоимости лекарственного средства, а также данных о вероятности развития различных побочных реакций, в настоящее время длительность лечения строго не регламентируется. В связи с этим практические врачи часто сталкиваются с рядом сложных вопросов. Следует ли лечить пациентов пожизненно? Будет ли лечение безопасным, если длительность терапии превысит сроки, апробированные в ходе РКИ (минимум 3 года)? Существуют ли суррогатные критерии завершения терапии? Отвечая на эти вопросы, M.L. Brandi подчеркнул, что в настоящее время существует только 1 препарат, для которого строго оговорены сроки лечения: это терипаратид, продолжительность приема которого не должна превышать 2 года.



Пленарная лекция

Он также отметил, что суррогатные критерии прекращения лечения для больных остеопорозом пока не разработаны. В настоящее время показателями для завершения терапии следует считать неэффективность медикаментозного лечения, под которой подразумевают продолжающееся снижение МПК или возникновение переломов, несмотря на прием лекарственных средств. M.L. Brandi отметил, что МПК нельзя использовать в качестве адекватного суррогатного критерия для таких клинически значимых конечных точек, как качество жизни, физическое функционирование, выживаемость. В то же время данные шкалы FRAX, прогнозирующей вероятность возникновения переломов, тоже не могут быть использованы в качестве суррогатного критерия. Среди других факторов, влияющих на продолжительность терапии, докладчик особо выделил побочные реакции, возникающие при условии длительного применения препаратов.

«Учитывая тот факт, что бисфосфонаты накапливаются в костной ткани и высвобождаются на протяжении нескольких лет после завершения их применения, следует рассмотреть возможность прекращения приема этих препаратов», — отметил докладчик. По мнению M.L. Brandi, после 3-5 лет успешного лечения пациенты с низким риском могут оставаться без медикаментозной поддержки до тех пор, пока значения МПК остаются стабильными и нет угрозы возникновения переломов. Больных с высоким риском следует лечить как можно дольше и, вероятно, при условии временного прекращения терапии основными препаратами таким пациентам следует рекомендовать прием альтернативных лекарственных средств (не бисфосфонатов).

«В настоящее время ведутся напряженные дебаты об оптимальной длительности терапии и возможной продолжительности «лекарственных каникул», поэтому, назначая лечение, врачам следует индивидуально оценивать пользу/риск медикаментозной терапии для каждого конкретного больного», — подытожил докладчик.

Заключительный день работы конгресса был насыщен докладами, рассматривавшими преимущества и недостатки гормонзаместительной терапии (ГЗТ) у больных остеопорозом. По мнению профессора J.C. Stevenson (Великобритания), следует вернуться к активному применению ГЗТ, так как этот вид лечения является эффективным способом первичной профилактики остеопороза. ГЗТ не провоцирует увеличения кардиоваскулярного риска, сопряжена с низкой вероятностью венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при условии приема низких доз препаратов или их парентерального применения, а сведения о вероятном возникновении рака грудных желез при назначении ГЗТ являются сомнительными и противоречивыми. Докладчик предложил рассматривать ГЗТ в качестве терапии первой линии у большинства женщин, нуждающихся в первичной профилактике остеопороза, за исключением пациенток пожилого возраста с тяжелым остеопорозом.

Завершая работу WCO-IOF-ESCEO 2015, президент IOF, профессор J.A. Kanis и президент ESCEO, профессор J.-Y. Reginster поблагодарили делегатов за активное участие в работе конгресса и пригласили всех желающих продолжить научное общение в рамках следующего Всемирного конгресса по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы, который состоится 14-17 апреля 2016 г. в г. Малаге (Испания).

Подготовила Лада Матвеева



Роль ионов цитрата в строении неорганического компонента костной ткани

Массовая доля цитрата в костной ткани составляет всего 2%. Однако вопрос относительно значения этого вещества в поддержании структуры и функций опорно-двигательного аппарата остается одним из наиболее обсуждаемых в медицинской науке, поскольку современная модель минерального компонента костной ткани имеет ряд существенных недостатков. В ходе исследования E. Davies и соавт. (Кембриджский университет, Великобритания) была предложена и обоснована новая модель минерального компонента, согласно которой анионы цитрата образуют соединения между пластинками гидроксиапатитов, что позволяет объяснить многие особенности костной ткани. Предлагаем вниманию читателей «Медичної газети «Здоров'я України» обзор первой части данного исследования, посвященной изучению характеристик анионов цитрата.

Костная ткань является сложным композитным материалом, который состоит из органических и неорганических соединений. Наночастицы фосфата кальция удерживаются в структуре кости в первую очередь с помощью коллагенового матрикса. Минеральный компонент представлен в виде кристаллов гидроксиапатита. Согласно современной модели строения костной ткани минеральный компонент сформирован из комплексов толщиной 50-150 нм, которые состоят из очень плотно упакованных пластинок апатитов (M.J. Glimcher et al., 2006). Результаты ядерной магнитно-резонансной (ЯМР) спектроскопии показывают, что, помимо хорошо организованной нестехиометрической фазы апатитов, существует также гидратная неорганизованная фаза, которая содержит до 55% ионов фосфатов, представленных не ортофосфатами, а фосфатами водорода или фосфатами с сильными водородными связями с водой (C. Jäger et al., 2006). Гидратную фазу принято считать поверхностной, однако все еще неизвестно, на поверхности каких именно структур она расположена — отдельных минеральных пластинок или комплексов, сформированных этими пластинками. Кроме того, существует ряд убедительных экспериментальных данных, которые невозможно объяснить в рамках современной модели.

Одна из нерешенных проблем современной модели связана с тем, что в зрелой костной ткани никогда не наблюдалось изолированных минеральных пластинок даже при попытке диспергировать неорганический компонент костной ткани (S. Weiner, P.A. Price, 1986). Принимая во внимание это обстоятельство, можно сделать вывод о том, что минеральные пластинки не являются независимыми объектами. В действительности ранее описанные упорядоченные ассоциации минеральных пластинок представляют собой непрерывные структуры. Таким образом, возникает закономерный вопрос: за счет чего поддерживаются связи между минеральными пластинками?

Другая нерешенная проблема связана с тем, что в минеральном компоненте костной ткани в высокоорганизованном состоянии содержится до 28% воды, в то время как в синтетических моделях карбонатапатитов — менее 15%. Следовательно, неорганические вещества в костной ткани по какой-то причине обладают повышенной способностью образовывать сильные связи с водой. Следует также отметить, что при нагревании до 225 °C происходит испарение только 63% воды из гидратированной костной ткани, что свидетельствует о наличии значительного количества сильных связей с молекулами воды, которые крайне сложно разорвать. Более того, результаты ЯМР-спектроскопии указывают на присутствие двух отдельных участков, в которых происходит связывание молекул воды (E.E. Wilson et al., 2006). Высказывалось предположение, что связанные молекулы воды могут занимать гидроксильные участки основной структуры апатитов. Несмотря на то что в ряде исследований было показано, что гидроксильные группы составляют примерно 20% концентрации предполагаемых гидроксиапатитов, сложно объяснить, каким образом такая модель может включать достаточное количество молекул воды без нарушения структуры самого гидроксиапатита.

Кроме того, в противоречие с современной моделью входят данные ЯМР-спектроскопии, свидетельствующие о том, что группы фосфата водорода минерального компонента костной

ткани пребывают в относительно неподвижном состоянии. Такое положение не соответствует гипотезе, согласно которой большая часть групп фосфата водорода находится в слабосвязанном подвижном поверхностном гидратном слое.

Другой важный фактор, который следует принимать во внимание, — присутствие цитрата. Хотя наличие цитрата в костной ткани является общепризнанным фактом, до недавнего времени его значение оставалось неясным. Только в 2010 г. на основании результатов ЯМР-спектроскопии была предложена гипотеза, согласно которой цитрат связывается с поверхностью минеральных пластинок костной ткани (Y.-Y. Hu et al., 2010). С учетом крайне малого расстояния между минеральными пластинками существует высокая вероятность того, что именно цитрат образует соединения между их поверхностями и способствует образованию непрерывных комплексов, которые и формируют минеральный компонент костной ткани. Кроме того, такая гипотеза способна объяснить наличие дополнительного количества хорошо организованных молекул воды.

Принимая во внимание вышеописанные обстоятельства, данное исследование предлагает новую модель минерального компонента костной ткани, согласно которой неорганизованные ионы цитрата формируют связи между поверхностями минеральных слоев апатитов в гидратных слоях, заключенных между минеральными пластинками по типу сэндвича. При этом молекулы воды в межпластиночных гидратных слоях находятся на расстоянии 2,3-2,5 Å (ангстрем) от атомов фосфора, что подразумевает наличие большего количества водных структур в минеральном компоненте костной

ткани по сравнению с соответствующим показателем в синтетических карбонатапатитах (E.E. Wilson et al., 2005). В данной модели гидратные слои выстелены группами фосфата водорода (неорганизованными в связи с наличием неорганизованных анионов цитрата среди них), что объясняет присутствие таких соединений в костной ткани.

Для обоснования предложенной модели проведен детальный анализ строения двойной соли октакальцийфосфатцитрата (ОСР-цитрата), в которой цитрат расположен в гидратном слое, образуя соединения между слоями апатитов.

Существование двойных солей ОСР-дикарбоновой и ОСР-трикарбоновой кислот было впервые продемонстрировано в 1983 г. В дальнейшем с помощью метода порошковой рентгеноструктурной дифракции было показано, что кристаллографическая структура двойных солей подобна таковой их предшественника ОСР. В большинстве случаев элементарная ячейка двойных солей удлинялась по оси А, в то время как измерения по оси В и С оставались неизменными, что указывало на включение анионов органических кислот в гидратный слой ОСР. Согласно предложенной химической формуле, анионы органических кислот замещают одну из групп фосфата водорода ОСР.

Поскольку структура ОСР-цитрата тесно связана со структурой ОСР, исследование началось именно с моделирования последней (рис.). С целью сбора информации об анионах фосфатов и цитратов, которая в дальнейшем использовалась для создания серии возможных структурных моделей, применялась ЯМР-спектроскопия твердого тела. Геометрические параметры моделей были оптимизированы

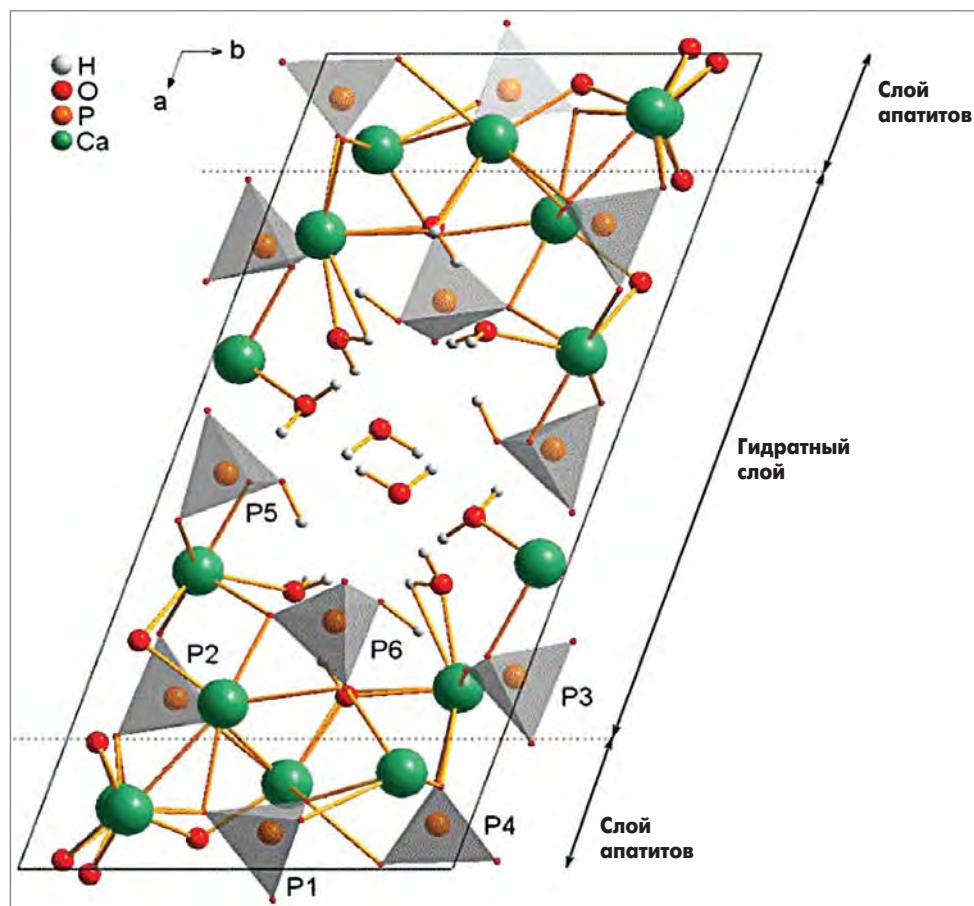


Рис. Элементарная ячейка ОСР

Показаны пронумерованные фосфатные группы, а также области, описанные как гидратный слой и слой апатитов. Гидратный слой содержит обе группы фосфатов водорода (P5 и P6) и две ортофосфатные группы (P2 и P3). Остальные ортофосфатные группы (P1 и P4) находятся внутри слоя апатитов. Элементарная ячейка ОСР близка к Р-симметрии (наличие центральной симметрии при отсутствии других типов симметрии).

с помощью основных принципов вычисления электронной структуры, результатов ЯМР-спектроскопии и порошковой рентгеноструктурной дифракции. Вычисления производились с помощью программного обеспечения CASTEP (Cambridge Serial Total Energy Package). Искусственные оптимизированные модели в дальнейшем сравнивались с экспериментальными данными для определения правдоподобности каждой структуры.

Поскольку естественное строение костной ткани благодаря своей хаотичности наиболее полно описывается сосуществованием ряда различных структур, основной целью данного исследования было выяснить последовательность тех из них, которые определяют принцип хаотичности, связанный с ОСР-цитратом. Обсуждение результатов исследования начинается с анализа данных ЯМР-спектроскопии и порошковой рентгеноструктурной дифракции ОСР-цитрата, которые в дальнейшем использовались для геометрической оптимизации возможных моделей включения анионов цитрата в структуру минерального компонента костной ткани.

Микроскопический анализ ОСР-цитрата показал, что массовая доля углерода в нем составляет $3,49 \pm 0,16\%$. Отношение кальция к фосфору составило $2,01 \pm 0,55$. Химическая формула ОСР-цитрата такова: $\text{Ca}_{16}(\text{PO}_4)_8(\text{HPO}_4)_2(\text{H}_2\text{CIT}) \cdot (11 \pm 1)\text{H}_2\text{O}$. Все эти данные соответствуют стехиометрическим приближениям к структурному уравнению с одним анионом цитрата в каждой элементарной ячейке.

Сканирующая растровая электронная микроскопия (SEM) и просвечивающая электронная микроскопия (ТЕМ) показали, что ОСР-цитрат образует кристаллы правильной и постоянной формы. Типичные размеры кристаллов составляют $90 \pm 100 \times 100 \pm 30 \times \sim 20$ -50 нм. Как и в предыдущих исследованиях, после порошковой рентгеновской дифракции было выявлено существенное смещение угла рассеяния, связанное с включением цитрата: $4,85^\circ$ для ОСР по сравнению с $4,09^\circ$ для ОСР-цитрата. Такое изменение угла рассеяния говорит о том, что элементарная ячейка кристаллической решетки ОСР распространяется вдоль оси А, чтобы прийти в соответствие размерам анионов цитрата ($d_{100} = 2,16$ нм для ОСР-цитрата; $d_{100} = 1,97$ нм для ОСР) в гидратном слое элементарной ячейки. Во всем остальном показатели порошковой рентгеновской дифракции для ОСР и ОСР-цитрата были сходными, хотя большинство отражений при изучении ОСР-цитрата существенно расширились, что связано с его слабой степенью кристаллизации и тонкостью кристаллов. Тот факт, что при анализе имели место как узкие, так и широкие отражения, связан с плоской пластиноподобной формой кристаллов ОСР-цитрата. Изменение в интенсивности некоторых узких отражений ОСР-цитрата по сравнению с интенсивностью таковых в ОСР скорее всего связано с тем, что пластиноподобная форма кристаллов ОСР-цитрата препятствует изотропному распределению ориентации кристаллов в порошке. В действительности метод дифракции электронов в выбранной области показал преобразование колец Кебая-Шерера в дуги, что указывает на неизотропное распределение ориентации кристаллов. Кристаллы ОСР-цитрата ограничены в росте по направлению А, что связано с включением цитрата в гидратный слой.

Как известно из предыдущих исследований, строение ОСР-цитрата характеризуется существенной хаотичностью. Прекрасной методикой изучения неорганизованного материала является ЯМР-спектроскопия твердого тела, которая уже применялась для изучения ОСР-сукцината на атомарном уровне. В данном исследовании ЯМР-спектроскопия впервые была использована для изучения ОСР-цитрата, а ее показатели сравнивались с таковыми ОСР.

В ^1H -спектре ОСР-цитрата преобладал широкий сигнал с центром примерно 5,5 м. д. (миллионных долей), что связано с наличием воды и перекрытием сигналов атомов ^1H ,

которые находятся в цитрате. При изучении ОСП наблюдалось динамическое сужение сигнала атомов ¹H воды в связи с подвижностью молекул воды в данной структуре. Сигнал 5,5 м. д. при изучении ОСП-цитрата был значительно шире, чем атомов ¹H воды в ОСП, что свидетельствует о более медленном изменении ориентации молекул воды и/или меньшей амплитуде в ОСП-цитрате по сравнению с ОСП. Таким образом, включение цитрата в структуру ОСП конфликтует с водными каналами, которые находятся вдоль кристаллографической оси С в так называемом гидратном слое ОСП. Этот вывод согласуется с замещением одного из ионов фосфата водорода, выстилающих водные каналы, анионом цитрата и с продвижением последнего в водный канал.

Как окружение, так и структура аниона цитрата в ОСП-цитрате изучались с помощью блоховского затухания (Bloch decay, BD) атомов ¹³C и кросс-поляризации ЯМР-спектра материала. Устранение искажений в 3 сигналах атомов углерода карбоксилатов показало, что их интенсивность близка к идентичной. В связи с этим их можно отнести к 3 карбоксилатным группам, которые окружают цитрат. Однако характеристики сигналов указывают также на некоторую неорганизованность или гетерогенность в данных карбоксилатных группах.

Два метиленовых сигнала, как и в случае с карбоксилатами, обладали одинаковой интенсивностью, что позволяет отнести их к двум метиленовым углеродам, которые окружают цитрат. Вполне очевидно, что эти две метиленовые группы не эквивалентны, поскольку элементарная ячейка ОСП и анионы цитрата имеют несовместимую симметрию: в структуре ОСП отсутствует какая-либо симметрия, кроме центральной, в то время как анионы цитрата не имеют центральной симметрии.

Следует отметить, что дезорганизация в структуре аниона цитрата может быть как статической, так и динамической. Анализ возможности динамической дезорганизации был проведен с помощью охлаждения ОСП-цитрата до температуры 200 К. Снижение температуры ниже 200 К не использовалось, поскольку приводило к образованию льда, что могло быть связано с потерей молекул воды в образце и, как следствие, могло приводить к изменению структуры кристалла. Охлаждение образца не привело к изменению относительной интенсивности сигналов метиленовых групп. Результаты анализа также показали, что при комнатной температуре цепь CH₂(2)COO(H) цитрата находилась в состоянии движения, которое замедлялось при снижении температуры. Возможность динамической реориентации цепи CH₂(2)COO(H) говорит о том, что такие цепи не связаны с кальцием и способны вращаться относительно свободно. Поскольку анионы цитрата находятся в гидратном слое ОСП, наиболее вероятно, что цепи CH₂(2)COO(H) выдвигаются в гидратный слой, что обуславливает их относительно свободную реориентацию. Данная особенность может быть использована для последующей геометрической оптимизации при построении возможных моделей элементарной ячейки ОСП-цитрата.

Структура фосфатных включений в ОСП-цитрате изучалась с помощью сигнала атомов ³¹P ЯМР-спектроскопии. Для спектра ³¹P ОСП-цитрата были характерны значительно более широкие линии, чем для ОСП. В связи с недостатком симметрии в кристаллографической элементарной ячейке после включения цитрата ожидалась недостаточная разрешающая способность ЯМР-спектра атомов ³¹P. Таким образом, невозможно произвести замену фосфатной группы цитратом без нарушения центральной симметрии элементарной ячейки ОСП, поскольку сам цитрат не обладает центральной симметрией. Как результат, вместо 12 спаренных эквивалентных окружений ³¹P, характерных для ОСП, в ОСП-цитрате наблюдалось 11 отдельных окружений ³¹P. Некоторая структурная дезорганизация фосфатных участков, находящихся вблизи анионов цитрата, по-видимому, обусловлена конформационной дезорганизацией динамических цепей CH₂(2)COO(H) цитрата. Известно также, что химический сдвиг атомов ³¹P в значительной степени коррелирует с длиной связи Р-О, а также чувствителен к углу связи О-Р-О. Если соседние анионы цитрата будут обладать диапазоном конформаций, то для обоих вышеуказанных параметров будет характерно малое

распределение. В свою очередь, распределение фосфатных структур/ориентаций, находящихся вблизи от анионов цитрата, будет обладать эстафетным эффектом по отношению к более удаленным фосфатным участкам, что приведет к некоторому расширению всех сигналов ³¹P.

При сравнении частоты сигналов ³¹P в ОСП и ОСП-цитрате наблюдался четкий сдвиг в низкочастотной части спектра: по сравнению с ОСП Р3, Р5 и Р6 сигналы в ОСП-цитрате сместились к более высоким частотам. В образце ОСП-цитрата в области спектра ниже 0 м. д. оставался только один малый широкий сигнал с двумя новыми широкими перекрывающимися сигналами более высокой частоты (с центром в 1,1 и 1,6 м. д.), которые в значительной степени замещали низкочастотные сигналы ОСП. На основании таких показателей можно сделать вывод о том, что включение анионов цитрата в структуру ОСП в большинстве случаев приводит к разрыву водородных связей

между фосфатными группами гидратного слоя, которые давали низкочастотные сигналы в ОСП.

Особое внимание следует уделить принадлежности сигналов ³¹P в 1,1 и 1,6 м. д. Метод гетероядерной корреляции спектра позволил выяснить их принадлежность с помощью определения наиболее близких в пространстве атомов ¹H и ³¹P. Результаты анализа показали, что оба сигнала коррелируют с сигналами атомов ¹H воды и фосфатов водорода, что указывает на их принадлежность (по крайней мере, частичную) к группам фосфата водорода.

Ортофосфатные группы в слое апатитов (Р1 и Р4) ОСП-цитрата давали широкий сигнал с центром в 3,7 м. д. (в ОСП – 3,2 и 3,6 м. д. для Р1 и Р4 соответственно). В ОСП-цитрате отмечалась также корреляция между ортофосфатными группами слоя апатитов и атомами ¹H воды, что говорит о наличии существенного дипольного взаимодействия между атомами ¹H воды и ³¹P этих групп. Кроме того, мобильность

молекул воды, дипольно связанных с ортофосфатными группами, может снижать эффективность процесса отсоединения атомов ¹H, что, несомненно, будет приводить к расширению сигнала.

В заключение следует отметить, что из ОСП-цитрата могут быть выделены как вода, так и цитрат.

Продолжение следует.

Davies E. et al. Citrate bridges between mineral platelets in bone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Apr 8; 111 (14): E1354-63. Epub 2014 Mar 24.

Во второй части обзора будут представлены варианты построения моделей ОСП-цитрата на основании вышеописанных данных ЯМР-спектроскопии и порошковой рентгеноструктурной дифракции, а также доказательства наличия в костной ткани вещества, подобного ОСП-цитрату.

Подготовил **Игорь Кравченко**



ЦИТРА-КАЛЬЦЕМІН

Ваша опора на довгі роки!



СКЛАД «ЦИТРА-КАЛЬЦЕМІНУ»

Кальцій (у вигляді кальцію цитрату)	250 мг
Вітамін D ₃	125 МО
Магній	40 мг
Цинк	3,75 мг
Мідь	0,5 мг
Марганець	0,5 мг
Бор	0,25 мг

Новинка в родині Кальцемінів!

Цитра-Кальцемін — наступник Кальцемін D₃ для ще кращого засвоєння кальцію. Висока ефективність обумовлена цитратом кальцію у складі препарату*.

*Howard J. Heller, MD, Laura G. Greer, BA, Sharon D. Haynes, RN, John R. Poindexter, BS, and Charles Y. C. Pak, MD Отримано з Центру мінерального обміну і клінічних досліджень, Південно-Західний медичний центр Університету штату Техас, Даллас, Техас. Представлено для публікації 29 березня 2000; виправлений варіант прийнятий 30 травня 2000. Журнал клінічної фармакології, 2000; 40:1237-1244. © 2000 Американський коледж клінічної фармакології. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 04.03.02-03/11255 від 13.11.2012. Не є лікарським засобом.

Що маскується під тривалою гіпертермією?

Перш ніж розпочати розмову про лихоманку неясного генезу (ЛНГ), необхідно чітко визначити для себе суть понять «лихоманка» та «гіпертермія». Адже відомо, що гіпертермія – підвищення температури тіла без участі гіпоталамуса, зазвичай внаслідок недостатньої тепловіддачі (наприклад, під час фізичного навантаження, прийому лікарських засобів, що зменшують потовиділення, і при високій температурі навколишнього середовища), рідше – внаслідок надмірної теплопродукції. Лихоманка – це підвищення температури тіла відносно нормальних добових величин, зумовлене змінами в терморегуляторному центрі.

Цей центр, розташований у передній гіпоталамічній ділянці, забезпечує сталість температури тіла, підтримуючи рівновагу між теплопродукцією (особливо в м'язовій тканині й печінці) і тепловіддачею. Отже, лихоманка виникає як захисно-приспосувальна реакція організму при інфекційних та багатьох інших захворюваннях або як порушення терморегуляції в разі патології нервової або ендокринної системи.

Під терміном «лихоманка неясного генезу» розуміють наявність температури тіла більш ніж 38,3 °C під час кількох вимірювань протягом 3 тиж за відсутності чіткого встановленого діагнозу, незважаючи на однотижневе обстеження у стаціонарі або 3-разове амбулаторне обстеження.

Важливо пам'ятати, що до випадків ЛНГ не належить субфебрилітет з неясною етіологією. У зв'язку з цим короткотривалі підвищення температури тіла, навіть до фебрильних цифр, не можуть бути розцінені як ЛНГ.

Потенційні етіологічні чинники ЛНГ поділяють на чотири категорії: класичні, нозокоміальні, імунodefіцитні та пов'язані з ВІЛ, кожна з яких, у свою чергу, потребує відповідної схеми обстеження хворих.

З метою висвітлення тонкощів тактики ведення хворих із тривалим підвищенням температури тіла ми звернулися до завідувача кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського та начальника відділу Центру санаторної реабілітації та санаторного лікування «Крим», кандидата медичних наук, лікаря-інфекціоніста вищої категорії Івана Петровича Вrabіє.

Лихоманка неясного генезу з точки зору пульмонолога

Які захворювання дихальної системи маскуються під тривалою гіпертермією?



— У більшості випадків в основі ЛНГ лежать добре відомі захворювання бронхолегеневої системи, які мають атиповий перебіг із переважанням синдрому лихоманки, а не рідкі, екзотичні та незвичайні патологічні процеси.

Найчастіше у хворих із лихоманкою доводиться проводити диференційний діагноз між вірусною і бактеріальною інфекцією. За наявності одночасно з лихоманкою респіраторної симптоматики (кашлю, виділення мокротиння) виникають додаткові труднощі в диференційній діагностиці **гострих респіраторних вірусних інфекцій** (ГРВІ) з бактеріальними інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів. Ці труднощі поглиблюються у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, у яких ГРВІ часто сприяють загостренню основного захворювання з приєднанням вторинної бактеріальної флори та розвитком тяжкої дихальної недостатності.

Особливої уваги заслуговують випадки, що асоціюються з найбільшою кількістю помилок: діагностика пневмонії у хворих на ГРВІ та діагностика ГРВІ при вже наявній пневмонії. Гіпердіагностика **пневмонії** зумовлена переоцінкою не лише клінічної симптоматики, а й рентгенологічних ознак.

До найчастіших форм **туберкульозу**, який проявляється ЛНГ, відносять міліарний туберкульоз легень, його дисеміновані форми з наявністю різних позалегенових уражень. Серед останніх насамперед слід мати на увазі специфічне ураження лімфатичних вузлів (периферійних, мезентеріальних), серозних оболонок (перитоніт, плеврит, перикардит), а також туберкульоз печінки, селезінки, уrogenітального тракту, хребта. Труднощі

розпізнавання істинної природи лихоманки у хворих на туберкульоз можуть бути зумовлені виробленням за останній час патоморфозом, атипичним перебігом, зокрема збільшенням частоти різноманітних неспецифічних проявів (лихоманки, суглобового синдрому, вузлової еритеми та ін.), частою позалегеновою локалізацією. Особливі діагностичні складнощі виникають у тих випадках, коли лихоманка є основною або єдиною ознакою захворювання.

У пульмонологічній практиці доволі часто зустрічається і таке доброякісне системне захворювання, як **саркоїдоз**, що характеризується появою в органах і тканинах епітеліоїдноклітинних гранул без перифокального запалення за відсутності в них мікобактерій туберкульозу. Найчастіше уражаються лімфатичні вузли (периферичні, вісцеральні, внутрішньогрудні), легені, печінка і селезінка, рідше — шкіра, м'язи, очі, кістки, нервова система, серце, слинні залози. Зустрічається переважно в осіб молодого віку. Початок захворювання може бути гострим, підгострим, поступовим із виникненням лихоманки (субфебрильної, фебрильної або високої фебрильної), синдрому загальної інтоксикації. Згодом приєднуються кашель і задишка.

Синдром Чарга-Стросс (алергійний васкуліт) — гранульоматозне запалення з ураженням дрібних і середніх судин, яке поєднується з астмою та еозинофілією. У продромальному періоді (триває до 10 років) у хворих спостерігаються різні алергійні прояви (риніт, поліноз, астма); у другій фазі хвороби відзначається периферійна й тканинна еозинофілія в поєднанні з розвитком еозинофільної пневмонії; у третій фазі превалюють ознаки системного васкуліту (еритема, вузлики, пурпура, кропив'янка).

Однією з причин тривалої лихоманки є **гельмінтози**, зокрема аскаридоз, трихоцефалоз, дифілоботріоз. В останні роки актуальною стає вісцеральна форма синдрому **larva migrans** — захворювання, зумовленого мігруючими личинками гельмінтів м'ясоїдних тварин (у містах — котів і собак). Захворювання може тривати 5-8 міс (до 2 років), супроводжується лихоманкою, синдромом інтоксикації (зниженням працездатності, головним болем, дратівливістю, порушенням сну й апетиту), алергійними проявами. Рентгенологічно в легенях можна виявити мігруючі еозинофільні інфільтрати, при УЗД — аналогічні інфільтрати в печінці, нирках. Оскільки в організмі людини личинки не розвиваються до статевозрілих стадій, яйця цих глистів неможливо виявити в екскрементах, тож проводити такий аналіз немає сенсу. Діагноз можна підтвердити тільки серологічними методами (ІФА). Це дослідження показане хворим із вираженим алергійним синдромом (передусім із симптомами ураження бронхолегеневої системи).

Гістоплазмоз у тяжких випадках починається гостро — з високої лихоманки і приголомшливого ознобу, слабкості, болю в м'язах і кістках, нудоти, блювання, болю в животі та грудях, кашлю. Лихоманка зберігається упродовж 4-6 тиж. Рентгенологічно в легенях виявляються тіні у вигляді «ватних пластівців», які можуть зливатися; вони відрізняються затяжним перебігом (до 1 року), надалі розсмоктуються або на їх місці залишаються вогнища фіброзу й кальцинати. Діагноз підтверджується виділенням гриба з мокротиння, зіскрібків із слизової оболонки глотки та з крові. Застосовують також серологічні дослідження, внутрішньокірпу алергічну пробу з гістоплазміном.

Орнітоз викликається хламідіями, джерелом інфекції є птахи (голуби, папути, канарки, качки, індички). Інкубаційний період триває 8-12 днів, захворювання починається гостро — з ознобу, лихоманки, симптомів загальної інтоксикації та ураження верхніх дихальних шляхів. Висота й тривалість лихоманки залежать від тяжкості та клінічної форми захворювання. При пневмонічній формі на 2-4-й день хвороби виникають ознаки ураження легень (яка найчастіше буває односторонньою, локалізується в нижній частці легені й має інтерстиціальний або вогнищевий характер), до 5-7-го дня збільшуються печінка

й селезінка. Лихоманка й ознаки ураження легень зберігаються протягом 4-6 тиж і більше, тривалий час спостерігається астенизація, на 3-5-му тижні можливий розвиток міокардиту.

Для **грипу** характерний гострий початок (хворі можуть вказати не лише день, а навіть годину початку хвороби). Температура підвищується різко, і в перші дві доби захворювання практично досягає свого максимуму — 39-40 °C. У перші 2 дні вже спостерігається розгорнена картина хвороби, в якій переважають явища загальної інтоксикації (сильний головний біль у ділянці чола й надбрівних дуг, розбитість, ломота в тілі). Період лихоманки в разі неускладненого перебігу грипу становить 1-5 днів, після чого температура критично або у вигляді короткого лізису нормалізується, іноді із сильним потовиділенням, а інколи навіть із розвитком колапсу. Для грипу характерні симптоми ураження дихальних шляхів: риніт, розлита гіперемія слизової зіву, зернистість м'якого піднебіння, трахеїт.

Аденовірусна інфекція у більшості хворих виникає гостро, температура до 2-3-го дня досягає 38-39 °C. У деяких випадках захворювання починається поступово, і висока температура з'являється лише на 3-4-й день хвороби. Лихоманка найчастіше триває близько тижня, іноді до 2-3 тиж. Температурна крива носить постійний або ремітуючий характер. На висоті лихоманки симптоми інтоксикації виражені слабо або помірно. Ранніми симптомами (на відміну від грипу) є закладеність носа і нежить із рясними серозними або серозно-гнійними виділеннями. Кон'юнктивіт найчастіше буває катаральним, рідше — фолікулярним і пльвчастим. У порожнині рота відзначаються гіперемія і зернистість м'якого піднебіння, а також задньої стінки глотки. Характерний тонзиліт із підщелепним і шийним лімфаденітом, може виявлятися гепатолієнальний синдром.

ЛНГ у хворих на **ВІЛ-інфекцію** наразі виділяється в окрему діагностичну категорію. Як правило, у таких пацієнтів ЛНГ зумовлена дисемінованими опортуністичними інфекціями, а також злоякісними пухлинами, серед яких особливе значення мають саркома Капоші та неходжкінські лімфоми. Формування синдрому ЛНГ у хворих на ВІЛ-інфекцію завжди пов'язане зі значним зниженням їх виживання.

Безпосередньо лихоманка також може дати деяку інформацію про причину такої реакції макроорганізму. Аналіз лихоманки передбачає оцінку рівня підвищення температури тіла, тривалості періоду гарячки та характеру температурної кривої, що може суттєво допомогти в діагностиці. Так, постійна лихоманка (**febris continua**) характерна для негоспітальної пневмококової пневмонії, ГРВІ, вірусу грипу А, парагрипу (II та III серотип), персистуючого респіраторно-синцитіального та аденовірусу.

Крім того, підозрювати інфекційну патологію слід за таких варіантів температурної кривої, як ремітуюча лихоманка (**febris remittens**). Температура тіла щодня знижується, але так і не досягає нормальних цифр; є типовою для пневмонії, особливо під час лікування, ексудативного плевриту, гострої ревматичної гарячки, туберкульозу, орнітозу, абсцесу.

Переміжна (інтермітуюча) лихоманка (**febris intermit-tens**) характерна для пневмонії, зумовленої *Staphylococcus aureus*, гнійного полікістозу легень, плевриту, сепсису.

При виснажливій, або гектичній, лихоманці (**febris hectica**) спостерігається тривалий період лихоманки; температура знижується до нормальних і навіть субнормальних цифр. Для даного типу характерні такі нозології, як сепсис, генералізовані вірусні інфекції, тяжкі деструктивні форми туберкульозу, емпієма плеври, гнійний полікістоз легень, гангрена легень.

Слід зазначити, що типові температурні криві спостерігаються досить рідко. Це пов'язано з безконтрольним вживанням хворими лікарських препаратів, насамперед антибактеріальних, протівірусних і жарознижувальних. Крім того, значно збільшилася когорта пацієнтів з імунodefіцитами, у яких навіть на тлі звичайних інфекційних захворювань переважає неправильний характер лихоманки. Під час лихоманки часто з'являється герпетичний висип (вірус простого герпесу активується під впливом лихоманки), який вважають однією із діагностичних ознак пневмококової пневмонії.

Якою є тактика ведення пацієнта з тривалою гіпертермією під час первинного звернення до пульмонолога?

— Слід враховувати те, що в основі тривалої ЛНГ у 70% випадків виявляється «велика трійка»: інфекції, новоутворення й імунopatологічні захворювання.

Приблизно у 25-50% випадків виявляються наступні інфекції: туберкульоз, бактеріальна пневмонія, бронхоектази з нагноєнням, абсцес легень, емпієма плеври та медіастиніт. З метою їх виявлення поряд із давно відомими традиційними методами останнім часом широко застосовуються методи молекулярної діагностики, бактеріологічне, серологічне дослідження (включно з ІФА з моноклональними антитілами), метод імунофлуоресценції. Перспективним вважається метод імунохроматографії. Важливу діагностичну роль відіграє пряма мікроскопія з використанням барвників, що дає можливість швидко встановити діагноз і обґрунтовано визначити подальшу тактику ведення пацієнтів.

У 5-15% випадків причиною ЛНГ є новоутворення, зокрема пухлини легень та метастази із будь-яким первинним осередком. Достовірний діагноз в останньому випадку можливий лише за результатами біопсії.

Імунодефіцитні стани при ЛНГ (15-24%) представлені васкулітом, системним червоним вовчаком, саркоїдозом, алергічним альвеолітом («легеня фермера») та ін. Для підтвердження діагнозу необхідні імунологічне та імуноморфологічне дослідження.

Ще у 10-30% випадків причинами ЛНГ можуть бути інші захворювання (зокрема, рецидивна емболія легеневої артерії) та симуляції.

В останні роки можливості обстеження хворих з ЛНГ істотно розширилися за рахунок впровадження в клінічну практику високоточних променевих методів дослідження, зокрема комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Значну частину причин ЛНГ вдається встановити завдяки порівняно нещодавно запровадженій у клінічну практику позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) у поєднанні з КТ із використанням фтордезоксиглюкози (¹⁸F-ФДГ), що дає змогу верифікувати причину ЛНГ не менше ніж у половини хворих.

Якщо сформована діагностична гіпотеза виявляється неспроможною або виникають нові припущення про причини ЛНГ, важливо повторно зібрати анамнез і оглянути пацієнта, повторно вивчити медичну документацію, провести додаткові лабораторні дослідження (з розряду рутинних) і лише після цього сформувати нову версію.

Ретельно зібраний анамнез має першочергове значення. Необхідно отримати всю доступну інформацію про хворого: дані про перенесені захворювання (особливо туберкульоз), оперативні втручання (зокрема на грудній клітці), прийом будь-яких лікарських засобів, відомості про умови праці та побуту (подорожі, особисті захоплення, контакти з тваринами). Також слід провести детальне фізикальне обстеження і призначити рутинні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, С-реактивний білок (!), реакцію Вассермана, ЕКГ, рентгенографію грудної клітки), в т. ч. посів крові та сечі на стерильність. На наступному етапі виконують посів крові на поживні середовища (бактеріємія), біопсію лімфовузлів, інших органів або вогнищ патологічної щільності; досліджують екsudати (цитологія, бактеріоскопія, посів на поживні середовища), за потреби проводять ехокардіографію (при шумах у серці), контрастні рентгенологічні дослідження, серологічні тести, бронхоскопію з дослідженням змивів (цитологія, бактеріоскопія, посів на поживні середовища), пробну терапію.

В окремих випадках ЛНГ у разі прогресуючого погіршення стану пацієнта лікування доводиться починати без встановленого діагнозу, використовуючи антибіотики, протигрибкові препарати, а також кортикостероїди або нестероїдні протизапальні препарати. Результат лікування може побічно вказати на причину ЛНГ, однак терапія наосліп — ризикований захід, і про це слід інформувати хворого. Важливо забезпечити ретельне спостереження за пацієнтом у поєднанні з повторним лабораторним обстеженням. Пробна терапія повинна ґрунтуватися на гіпотезі про передбачувану причину ЛНГ. Перед її початком слід визначити набір лабораторних тестів, які будуть відстежуватися в динаміці для оцінки лікувального ефекту (позитивного, негативного) або його відсутності.

ЛНГ є значною проблемою для лікаря будь-якої спеціальності, в т. ч. пульмонолога. Адже навіть у сучасних умовах можливі випадки, коли встановити діагноз неможливо. В такому разі необхідно здійснювати динамічне спостереження за пацієнтами з повторними дослідженнями через деякий час.

Типова помилка під час лікування хворих взагалі і з ЛНГ зокрема полягає в тому, що пацієнтів обстежують лише один раз. У зв'язку з цим важливо наголосити, що збір анамнезу, фізикальний огляд, лабораторно-інструментальне дослідження слід проводити

неодноразово, оскільки не всі симптоми захворювання виникають одночасно.

Зазвичай не завжди є можливість виконати повний обсяг досліджень, навіть загальноприйнятих методів дослідження, в умовах поліклініки, а тим більше у сільській амбулаторії. Ми стикаємося з двома проблемами: по-перше, це раннє необґрунтоване призначення антибіотикотерапії, що впливає на результати подальшого дослідження; по-друге, госпіталізація в стаціонар пацієнтів, яким не були призначені навіть загальноклінічні методи дослідження.

Результати попередніх тестів (розгорнутий аналіз крові, ШОЕ, печінкові проби, розгорнутий аналіз сечі, посів основних середовищ організму на стерильність) допомагають зарахувати клінічний випадок до певної підгрупи ЛНГ та продовжити більш специфічне обстеження, уникаючи випадкового призначення дорогих або інвазивних тестів.

Реакція Манту — доступний скринінговий тест, який слід проводити у всіх пацієнтів з ЛНГ, в анамнезі яких не було позитивного його результату. Проте позитивна реакція сама по собі не дає змоги встановити діагноз активного туберкульозу. Для скринінгу можливого вогнища інфекції, системних захворювань сполучної тканини, судинної або злоякісної патології необхідно виконати оглядову рентгенографію органів грудної клітки. Якщо попередні обстеження не дають змоги виявити джерело лихоманки, залежно від клініки слід провести більш специфічні тести: серологічне дослідження, УЗД, КТ.

Інвазивні тести, такі як люмбальна пункція або біопсія кісткового мозку, печінки або лімфовузлів, показані лише за наявності відповідних клінічних симптомів або якщо причина лихоманки залишається невідомою, незважаючи на ретельне обстеження.

Необхідно пам'ятати таку закономірність: що триваліша гарячка, то менш вірогідний її інфекційний генез.

Під час обстеження пацієнтів із тривалою лихоманкою слід уточнити інформацію про попередній прийом лікарських засобів. Близько 3-5% побічних реакцій на медикаменти маніфестують у вигляді лихоманки, причому вона може бути єдиним або основним проявом гіперчутливості до препаратів. Медикаментозна лихоманка можуть виникати через різні проміжки часу (як через кілька днів, так і через кілька тижнів) після прийому препарату і не мають жодних специфічних ознак, які дали б можливість відрізнити їх від лихоманки іншого генезу. У разі підозри на медикаментозний генез лихоманки необхідно відмінити препарат і спостерігати за хворим. Нормалізація температури тіла не завжди відбувається в перші дні після скасування терапії, нерідко стан стабілізується лише через кілька днів. Виділяють кілька груп лікарських засобів, здатних викликати медикаментозну лихоманку:

- протимікробні препарати (пеніциліни, цефалоспорины, тетрацикліни, сульфаніламід, нітрофурані, ізоніазид, піразинамід, еритроміцин, норфлоксацин);
- протизапальні засоби (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен);
- цитостатичні препарати (блеоміцин, аспарагін);
- інші засоби (препарати йоду, антигістамінні засоби, клофірат, алопуринол, левамизол, амфотерицин В).

У більшості випадків у разі збереження лихоманки впродовж тижня після відміни препарату її медикаментозна природа стає малоімовірною.

До 10% ЛНГ залишаються нерозшифрованими, з них у третині випадків лихоманка згодом зникає самостійно. У такому разі ЛНГ слід розцінювати як нерозшифровану інфекцію. У третині пацієнтів через певний час з'являються додаткові ознаки захворювання, а ще в третині лихоманка зберігається.

Консультації яких спеціалістів необхідні для виключення профільної патології у пацієнта з тривалою гіпертермією?

— Для виключення патології органів дихання необхідно скеровувати таких пацієнтів на консультацію до суміжних фахівців (інфекціоністів, гематологів, ревматологів, кардіологів, гінекологів, неврологів, оториноларингологів, імунологів, онкологів, а також в центри СНІДу), профіль яких визначається характером виявлених змін.

Лікар-імунолог здійснює диспансерне спостереження за хворими та проводить постійний клініко-лабораторний контроль (частота оглядів 1 раз на 3 міс із постійним діагностичним пошуком генезу ЛНГ, наказ МОЗ України від 08.10.2007 № 626 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з гарячкою невідомого походження»).

Таким чином, правильне трактування тривалого підвищення температури тіла (понад 3 тиж) неясного генезу

складне, і вирішення цього питання можна розглядати як тест на мислення лікаря, адже правильна оцінка характеру лихоманки вимагає від нього грамотної інтерпретації даних та всебічного лабораторного дослідження.

І на завершення нашої розмови про складнощі встановлення діагнозу ЛНГ та вибору тактики лікування хочеться пригадати слова великого Гіппократа: «*Opoted quod natura facied et fiat!*» — Дій згідно з велінням природи».

Лихоманка неясного генезу з точки зору інфекціоніста

Чи завжди підвищення температури тіла свідчить про наявність інфекції?



— Лихоманка розцінюється як захисна реакція організму та асоціюється передусім з інфекційною природою захворювання. Тривале підвищення температури тіла може супроводжувати низку гострих інфекцій як бактеріальної етіології (черевний тиф, псевдотуберкульоз, туляремія тощо), так і вірусних захворювань (СНІД, мононуклеоз). Однак варто зазначити, що гіпертермія може бути проявом дії чинників неінфекційного генезу. Прикладом є лихоманки, що виникають у хворих після вживання деяких лікарських засобів або на тлі патології ендокринної та імунної систем тощо. Отже, щоб рухатися в правильному діагностичному напрямі, необхідно спочатку ретельно та уважно зібрати анамнез.

При яких інфекційних захворюваннях спостерігається тривале підвищення температури тіла?

— Існує безліч інфекційних захворювань, які здатні спровокувати тривале підвищення температури тіла понад субфебрильні значення. Це є основним фактором, що ускладнює діагностику. Тому дуже важливо під час збору анамнезу з'ясувати, чи спостерігався контакт пацієнта з хворими чи зараженими тваринами; чи були передодні травми, які потенційно могли б стати вхідними воротами інфекції; чи виїжджала людина за межі України, особливо в екзотичні країни; чи проводилися інвазивні втручання та маніпуляції (операції, переливання крові, нанесення тату чи проколювання частин тіла тощо).

Хочу наголосити, що, враховуючи ситуацію в Україні із захворюваністю на **туберкульоз**, у першу чергу необхідно виключити саме його. Це стосується не лише інфекціоністів, а й лікарів усіх спеціальностей, які зіткнулися з тривалою гіпертермією у пацієнта. Особливу небезпеку становлять позалегенові форми туберкульозу, які дуже важко діагностувати. На жаль, туберкулінові проби не дають чіткого уявлення про наявність/відсутність туберкульозу у хворого. За підозри на туберкульоз обґрунтованим діагностичним методом буде полімеразна ланцюгова реакція.

Тривала лихоманка (у середньому до 10 днів) також може спостерігатися при **черевному тифі**. У пацієнта можуть відзначатися загальмованість, галюцинації, марення. З розвитком хвороби з'являються характерні прояви — висип, сплено- та гепатомегалія. Однак хочу зазначити, що на ранніх стадіях досить важко провести диференційну діагностику.

Також варто відмітити таке захворювання, як **малярія**. Вона передається через укуси комарів роду *Anopheles*, безпосереднім збудником хвороби є малярійний плазмодій. Для малярії характерні лихоманка, озноб, анемія та гепатомегалія. Особливістю даного захворювання є епізодичне підвищення температури тіла, а тривалість цих епізодів відрізняє один тип малярії від іншого (3-денна, 4-денна, ovale та тропічна). Варто відзначити, що в Україні малярія не розцінюється як екзотичне інфекційне захворювання, оскільки в умовах нашого клімату теж зустрічаються комарі-переносники.

Гострий рикетсіоз (ку-лихоманка) — інфекційне захворювання, що характеризується появою ретикулоендотеліозу, інтоксикаційним синдромом та нерідко супроводжується атиповою пневмонією. Відзначається тривале підвищення температури, що може відбуватися в декілька етапів та утримуватися до кількох тижнів, а при підгострій формі захворювання спостерігається протягом 3 міс.

Продовження на стор. 38.

Що маскується під тривалою гіпертермією?

Продовження. Початок на стор. 36.

Проблема полягає в тому, що рикетсії дуже стійкі в зовнішньому середовищі та можуть передаватися людині від тварин. Ку-лихоманка має кілька механізмів передачі, вхідними воротами інфекції можуть бути слизові оболонки шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів, шкірні покриви. Збудник проникає в організм через заражене м'ясо та молочні продукти.

Загалом переважна більшість інфекційних захворювань супроводжуються тривалою лихоманкою, адже, як вже зазначалося, підвищення температури тіла — це адекватна захисна реакція організму на дію інфекційного агента. У зв'язку з цим лихоманка може зустрічатися при орнітозах, туляремії, бруцельозі, мононуклеозі тощо. У разі нетипового перебігу лихоманка є єдиним симптомом, що може вказувати на наявність інфекції.

На що варто звернути увагу під час збору анамнезу в пацієнта з тривалою гіпертермією?

— У практичній діяльності інфекціоніста анамнез відіграє дуже важливу роль. Будь-яка деталь може бути ключовою для диференційної діагностики.

Правильний та ретельний збір епіданамнезу включає наступні пункти:

- місцевість, де проживає чи перебував хворий за останній час;
- контакт із хворими людьми чи тваринами;
- особливості харчування та джерела водопостачання;
- статеві контакти;
- інвазивні втручання (операції, переливання крові тощо).

Відомості про побутові умови, район проживання, пересування в межах чи поза межами країни (за останній рік) дають змогу оцінити ймовірні фактори зараження та звужити коло можливих захворювань. Якщо пацієнт протягом останнього року не виїжджав за межі країни, то ризик розвитку екзотичних інфекцій значно нижчий. Також важливу роль відіграють відомості про місцевість, наприклад проживання на епідемічно зараженій території.

Значна кількість інфекційних захворювань передається від тварин, тому особливий контингент становлять пацієнти, чия професія пов'язана із безпосереднім контактом з тваринами (свійськими, домашніми чи дикими). Також під час збору анамнезу необхідно з'ясувати, чи були випадки укусів дикими або бродячими тваринами.

Для деяких захворювань, зокрема туберкульозу, важливим фактором є контакт із хворою людиною. Тому шляхом розпитування пацієнта лікар дізнається, чи були серед його родичів, близьких або знайомих хворі на інфекційні захворювання, скільки часу пройшло з моменту останнього спілкування з ними. Ця інформація дає змогу приблизно визначити тривалість інкубаційного періоду, відповідно, дає змогу виключити певні захворювання і зосередитись на інших.

Деякі збудники потрапляють до організму людини із зараженими продуктами харчування та водою. Важливо дізнатися в пацієнта, яку їжу він вживає, де купує і зберігає, як обробляє перед вживанням. Домашні молочні продукти, м'ясо або риба без правильної обробки можуть бути причиною розвитку багатьох інфекційних захворювань. При визначенні джерела постачання важливе значення мають його місцезнаходження та можливі варіанти зараження води відходами життєдіяльності людей чи тварин.

З лікарями яких спеціальностей співпрацює інфекціоніст під час діагностики ЛНГ?

— ЛНГ може бути проявом різноманітних захворювань не лише інфекційної етіології, тому таких пацієнтів важливо обстежувати ретельно й комплексно, співпрацюючи із кількома спеціалістами. Оскільки причиною тривалого підвищення температури можуть бути абсцеси, пухлини, системні та ендокринологічні захворювання, то насамперед необхідна консультація фтизіатра/пульмонолога, гематолога, ендокринолога, онколога та терапевта. Додатково можуть залучатися ревматолог, невропатолог, гінеколог, уролог, хірург та ін.

Диференційна діагностика повинна проводитися паралельно із лабораторними та інструментальними методами

обстеження. Таким чином можна не лише виключити деякі захворювання, а й визначити ступінь ураження органів і систем. Обов'язковими є дослідження крові, калу та сечі на гемокультуру, рентгенографія органів грудної порожнини, аналіз крові на ВІЛ та гепатити (за згодою пацієнта), загальний та біохімічний аналіз крові (СРБ). За підозри на малярію необхідно провести мікроскопію товстої краплі крові, а при туберкульозі — шкірні проби, лабораторні дослідження крові, слизу та мокротиння або окремих тканин. Окремо призначаються УЗД серця, органів черевної порожнини.

Яка тактика ведення/спостереження пацієнтів зі встановленим діагнозом ЛНГ?

— Під час ведення пацієнта із діагнозом ЛНГ важливу роль відіграє температурометрія. Ведення температурної кривої, що необхідно для диференційної діагностики. Інколи важко визначити характер температурної кривої через вживання пацієнтом певних лікарських засобів, особливо антипіретиків та антибіотиків, а також в імуноскомпроментованих хворих та осіб старечого віку.

Вимірювання температури необхідно здійснювати кожні 3-4 год. Паралельно з цим слід виконати рентгенографію органів грудної порожнини; провести лабораторні дослідження крові, сечі та калу. Окремо хотілося б наголосити, що посів крові на стерильність доцільніше проводити кожні 3-4 год протягом перших 5 діб.

Для виключення неінфекційної природи лихоманки призначається консультація спеціалістів іншого профілю (фтизіатра, гематолога, ендокринолога, онколога та терапевта). За можливості проводяться УЗД серця (для виключення ендокардитів), імунограма та стерильна пункція.

При цьому слід стежити за станом пацієнта та контролювати його для запобігання розвитку судом, шоку (інфекційно-токсичного, гіповолемічного) та коми.

Підготувала **Софія Степанчук**

3

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

Київ
10-11 вересня 2015

Чернівці
20 травня 2015

Дніпропетровськ
вересень 2015

Запоріжжя
вересень 2015

Вінниця
жовтень 2015

Рівне
жовтень 2015

Львів
листопад 2015

Одеса
листопад 2015

Харків
листопад 2015

Регіструйтеся на сайті **www.chil.com.ua**

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м.Київ, вул. С.Летюки, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
e-mail: office@newvivo.com.ua
Тел./факс: (044) 287-07-20

Міністерство охорони здоров'я України
Закарпатська обласна рада
Ужгородський національний університет
Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології
ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

4-6
ЧЕРВНЯ
2015 РОКУ

КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ
ОСВІТНІЙ ПРОЕКТ

м. Ужгород
Ужгородський національний університет
(великий конференц-зал)
вул. Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

4 ЧЕРВНЯ ПЛЕНАРНА СЕСІЯ • Інсульт в світі та в Україні за участю Гарвардської медичної школи (Бостон, США) ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК • Нейрокогнітивні розлади: актуальність міждисциплінарного клінічного протоколу надання допомоги в Україні ФАХОВА ЛЕКЦІЯ • Нейрохірургія вогнепальних ушкоджень нервової системи	5 ЧЕРВНЯ ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ • Профілактика та лікування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з інсультом ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК • Харчування пацієнтів із гострим інсультом: мультидисциплінарне вирішення проблеми ФАХОВА ЛЕКЦІЯ • Лікування пацієнтів з больовим синдромом в спині	6 ЧЕРВНЯ ШКОЛА РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ ЛІКАРІВ • Реабілітаційний діагноз, прогноз, результат • Мобілізація пацієнтів після інсульту • Апраксія у пацієнтів з інсультом: особливості реабілітаційних втручань ТРЕНІНГ-СЕМІНАР • Підготовка наукової презентації
---	---	--

Тези приймаються до 10 травня 2015 року

Науково-практична школа з міжнародною участю «Карпатські читання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України

Додаткову інформацію про участь у конференції можна отримати на сайті **WWW.UABI.ORG.UA**

Організатор:

Відповідальна особа: Гуляєва Марина Віталіївна 067 465-56-61
Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com Тел./факс: +380 44 222-78-31

Азитромицин в лечении негоспитальных пневмоний в амбулаторно-поликлинической практике

Негоспитальная пневмония (НП) относится к числу наиболее частых заболеваний у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней.

В Украине НП занимает важное место в структуре патологии органов дыхания, особенно в осенне-весенний период. В настоящее время количество случаев НП в сравнении с таковым в 2009 г. увеличилось на 31,9%. Смертность у больных с нетяжелой НП обычно не превышает 5%, однако при тяжелом течении заболевания может достигать 25-50%, что свидетельствует об остроте проблемы как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

Воспалительная реакция дыхательных путей связана с бактериальной инфекцией, микроаспирацией содержимого ротоглотки. *Streptococcus pneumoniae* является ведущей причиной НП как легкого, так и тяжелого течения (около 20% случаев). На долю *S. pneumoniae* приходится до 2/3 всех причин возникновения пневмоний с бактериемией. Второе место среди причин НП занимают атипичные микроорганизмы *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (до 10-20% случаев). Распространенность данных возбудителей зависит от сезона, возраста больных, географического региона. *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* и грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) играют более скромную роль в генезе НП, однако их значение увеличивается по мере нарастания тяжести заболевания. Инфекции *Legionella* spp. встречаются в основном в регионах с теплым климатом (Средиземноморский регион) и довольно редко — в странах Северной Европы. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе НП небольшая, но значительно возрастает при аспирационных пневмониях (до 50% случаев). Вирусные инфекции являются причиной 5-15% всех НП, при этом основное значение имеет вирус гриппа, меньшее — вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Вирусные пневмонии отличаются сезонностью, возникают преимущественно в осенне-зимний период.

Основной путь инфицирования респираторных отделов легких — воздушно-капельный, контактный. Он может выступать и в качестве основного патогенетического механизма развития пневмонии (как негоспитальной, так и госпитальной). Другие патогенетические механизмы развития пневмонии — гематогенное распространение возбудителя, непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей — менее значимы.

В зависимости от условий возникновения заболевания выделяют две большие группы: НП (первичные), приобретенные вне больничного учреждения, и нозокомиальные (госпитальные) пневмонии, возникшие через 48-72 ч после госпитализации. Отдельно выделяют пневмонии у больных с тяжелыми дефектами иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и аспирационные пневмонии. Такой подход обоснован различными причинными факторами пневмоний и разными подходами к выбору антибактериальной терапии.

По степени тяжести НП делят на нетяжелую и тяжелую. К критериям тяжелого течения относят выраженное нарушение общего состояния больного (цианоз, спутанность сознания, бред, температура тела $>39^{\circ}\text{C}$); острую дыхательную недостаточность (одышка >30 /мин, при спонтанном дыхании $\text{pO}_2 <60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 <90\%$); тахикардию, не соответствующую степени выраженности лихорадки, систолическое АД <90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД <60 мм рт. ст. К дополнительным критериям относят лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопению $<4 \times 10^9/\text{л}$, двустороннюю или многодолевую инфильтрацию легких, массивный плевральный выпот, азот мочевины $>10,7$ ммоль/л. Возбудителями тяжелой пневмонии наряду с пневмококком являются *L. pneumophila*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*.

Больных НП условно можно разделить на 3 группы.

- Пациенты с нетяжелой НП, не нуждающиеся в госпитализации. Данная группа больных — самая

многочисленная, на ее долю приходится до 80% всех случаев НП; заболевание имеет легкое течение, больные могут получать терапию в амбулаторных условиях. Летальность в данной группе не превышает 1-5%.

- Пациенты с НП, требующей госпитализации в стационар (около 20% случаев). Больные имеют фоновые хронические заболевания и выраженные клинические симптомы, риск летальности достигает 12%.

- Пациенты с тяжелой НП, нуждающиеся в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Летальность составляет около 40%.

Адекватное воздействие на возбудителя является залогом эффективности терапии, положительной динамики симптомов и результативной профилактики осложнений НП. В связи с этим в пульмонологической практике широко используются следующие группы антибиотиков: защищенные аминопенициллины, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Выбор группы антибактериальных препаратов прежде всего зависит от спектра активности (способности влиять на грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, аэробы или анаэробы). Важным является вопрос фармакокинетики (биодоступности препарата, метаболизма, кумуляции, распределения в жидкостных средах и тканях, путей выведения), фармакодинамики (минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрации, скорости бактерицидного эффекта), противопоказаний и побочных эффектов.

Кроме того, необходимо придерживаться рациональности назначения с учетом различных механизмов лекарственного средства, его активности, совместимости с другими препаратами, в том числе с антибактериальными; возможности конкурентного ингибирования и степени токсичности. К примеру, макролиды оказывают бактериостатическое действие на бактериальную клетку путем связывания с 50S-субъединицей рибосом, что способствует подавлению синтеза белка и может определять процесс размножения.

Учитывая трудности определения вида возбудителя при легочной инфекции в общеклинических условиях, антибактериальную терапию назначают с учетом тяжести течения заболевания. Первоначально используют препараты 1-й линии, а при отсутствии положительной динамики — 2-й.

В соответствии с приказом МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» пациенти с нетяжелым течением НП без сопутствующих заболеваний и/или других факторов относятся к I клинической группе, в которой применяют пероральные препараты группы макролидов или аминопенициллины. При тяжелой НП (IV группа) антибактериальная терапия заключается в использовании защищенного аминопенициллина (или цефалоспорины III поколения) в комплексе с макролидом (азитромицином) или комбинации макролида с рифамицином либо антипсевдомонадного цефалоспорины III-IV поколения в комплексе с аминогликозидом и левофлоксацином или ципрофлоксацином.

Следует подчеркнуть, что при I степени внутригоспитальных (нозокомиальных) пневмоний также сочетают макролиды с парентеральными фторхинолонами.

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают в клетки и создают высокие концентрации в гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах. Однако есть данные о том, что кларитромицин, эритромицин и телитромицин удаляются из моноцитов своеобразной эффлюксной помпой, вследствие чего их действие неспецифично и непродолжительно. С этой точки зрения азитромицин, оказывающий длительное и избирательное действие, способен в большей степени влиять на воспаление, в том числе хроническое или длительно текущее.

В настоящее время в клинической практике наиболее широко используются два представителя класса макролидов: азитромицин и кларитромицин. Концентрация препаратов в циркулирующих нейтрофилах и моноцитах периферической крови несколько ниже, чем в макрофагах, и зависит от химической структуры антибиотика.

Наиболее высокие концентрации в макрофагах создает азитромицин. Его содержание в клетках более чем в 200 раз превышает таковое в плазме.

Азитромицин — единственный представитель 15-членных макролидов, которые часто классифицируют как группу азалидов. Он активен относительно ключевых респираторных патогенов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Он активнее других макролидов воздействует на *H. influenzae*, в том числе на штаммы, которые продуцируют β -лактамазы. Азитромицин также активен относительно атипичных микроорганизмов (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*), имеющих значение в развитии респираторных инфекций. Важным преимуществом является то, что азитромицин определен в качестве препарата выбора в американских, британских, европейских рекомендациях, а уровень резистентности к средствам этого класса в Украине, согласно данным исследования ПАРУс (2008-2010), невысок (резистентность *S. pneumoniae* к кларитромицину не превышает 4%, к азитромицину — 2%).

Препараты данной группы характеризуются наиболее высокой степенью проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживаются в них, что способствует более выраженному усилению фагоцитоза и противоинфекционной защиты. Это благоприятствует достаточно быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях. Макролиды обладают дополнительным опосредованным действием, замедляя процесс миграции лейкоцитов (при его выраженной активации) путем подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез.

Предполагают существование двух механизмов взаимодействия азитромицина с нейтрофилами, благоприятно влияющих на конечный эффект. Во-первых, отмечается прямой синергизм между бактерицидным действием нейтрофилов и антибактериальной активностью. Во-вторых, имеет место непрямой синергизм, то есть снижение вирулентности бактерий при низких концентрациях препарата, что ведет к повышению активности нейтрофилов. После стандартного курса антибиотикотерапии (азитромицин 500 мг/сут в течение 3 дней) уровень ферментов в крови какое-то время остается высоким, одновременно по механизму обратной связи происходит накопление гранул в нейтрофилах, обеспечивающее пролонгацию противоинфекционной защиты. С повышением уровня лизосомальных ферментов индуцируется и хемотаксис макрофагов — целенаправленное движение в сторону инфекционного очага. Происходит существенное усиление противоинфекционного барьера посредством вовлечения новых пулов лейкоцитов и активации их функций.

При хроническом воспалении дыхательных путей имеют место повреждение эпителиальных клеток, воспалительная инфильтрация, гиперплазия бокаловидных клеток, гиперсекреция, мукоцилиарная дисфункция с последующим рецидивом инфекций дыхательных путей. Макролиды ослабляют воспаление и уменьшают повреждение клеток.

Отличительной чертой действия азитромицина является стимуляция оксидативного взрыва в макрофагах (потребления кислорода, необходимого для получения энергии и осуществления функций этих клеток). Этот эффект, достаточно длительный, обеспечивает активацию фагоцитов, при этом не вызывая повреждения клеток организма-хозяина и, что очень важно, эпителия бронхов. Эта так называемая ранняя реакция иммуномодуляции присуща только азитромицину. Следовательно, его противовоспалительное воздействие обусловлено не только блокадой воспалительного пути или эрадикацией возбудителя, но и антиоксидантной способностью (снижением образования супероксидного иона кислорода, активности ферментных систем циклооксигеназы или липоксигеназы клеток). Ингибирование оксидативного взрыва не уменьшает бактерицидную активность нейтрофилов, что весьма существенно.

Продолжение на стр. 41.

Хемомицин®

азитроміцин

Європейський підхід для подолання інфекції



Для пацієнтів

- з інфекціями дихальних шляхів та ЛОР-органів*
- з інфекціями шкіри та м'яких тканин*
- з інфекціями уrogenітального тракту*

**Проста схема дозування та коротки курси лікування*
забезпечують оптимальний комплаєнс.**

*Інструкція для медичного застосування препарату

Інформація в цьому матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Назва лікарського засобу: Хемомицин. РП: таб. UA/1073/02/01; капс. UA/1073/01/01 Характеристика лікарського засобу: таблетки, вкриті оболонкою; капсули.

Лікувальні властивості: антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A10.

Побічна дія: виникає рідко. З боку ШКТ, печінки: можливі нудота, діарея, біль у животі, блювання, метеоризм, зворотне транзиторне збільшення активності печінкових ферментів, нейтропенія, дуже рідко — нейтрофілія, еозинофілія. Дерматологічні реакції: шкірні висипання (можуть з'явитися і після припинення терапії).

Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

Виробник: «Хемофарм», Сербія.

12♥
РОКІВ

STADA

ALL THE BEST

Т.Н. Христич, д.м.н., профессор, Буковинський державний медичний університет, г. Черновці

Азитромицин в лечении негоспитальных пневмоний в амбулаторно-поликлинической практике

Продолжение. Начало на стр. 39.

При лечении инфекций дыхательных путей противовоспалительному действию макролидов, в том числе азитромицина, придается крайне важное значение, поскольку оно обеспечивает ингибирование экспрессии и высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующий фактор и др.

Азитромицин в отличие от некоторых других макролидов, включая кларитромицин, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию ИЛ-8, индуцирующего трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов и активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышением уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови, что способствует активации компенсаторно-адаптационного механизма и мобилизации защитных механизмов.

Масштабное исследование влияния макролидов на иммунную систему показало, что их применение приводит к снижению концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови, ускоряет апоптоз нейтрофилов, ослабляет реакцию «антиген—антителло», предотвращая развитие медиаторной либо аллергической реакции. Кроме того, терапия макролидами восстанавливает баланс Т-хелперов различных типов и поддерживает их функции, что имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшая прессинг на клетки хозяина, снижая отек и препятствуя формированию застойной лимфоцитарной индурации. Согласно экспериментальным данным, макролиды также угнетают развитие блеомининдуцированного фиброза легких.

Интерес представляют данные, полученные в эксперименте с участием здоровых добровольцев, принимавших азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, благодаря чему удалось продемонстрировать уникальное двухфазное действие препарата. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина заключалась в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. При достижении эрадикации бактерий отмечаются уменьшение продукции ИЛ-8 и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что определяет минимизацию выраженности воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина). Таким образом, после санации инфекции иммунная атака, в которой уже не существует потребности, останавливается. Значимость иммуномодулирующих свойств продемонстрирована в клинических условиях, в том числе у больных с пневмококковой инфекцией. Доказана способность азитромицина уменьшать продукцию слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга и угнетать продукцию факторов вирулентности у *P. aeruginosa*.

Весьма существенными являются доказательства того, что направленность иммуномодулирующего действия макролидов зависит от дозы и/или длительности назначения антибиотика. Так, в условиях *in vitro* при использовании азитромицина или кларитромицина в дозе 4 мкг/мл наблюдалось увеличение продукции ИЛ-8 альвеолярными макрофагами, а в дозе 400 мкг/мл она отчетливо уменьшалась.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах данного препарата, которые носят обратимый и дозозависимый характер. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия, положительно влияет на образование плотных контактов между эпителиальными клетками, регуляция которых, как правило, нарушена при диффузном панбронхиолите и муковисцидозе. Предполагают, что механизм действия включает перенос белков клаудина-1 и клаудина-4, а также окклюдина, обеспечивающих целостность эпителиальной ткани и являющихся ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей, в межклеточное пространство. Влияя на эпителиальные клетки дыхательных путей, макролиды, в том числе азитромицин, снижают интенсивность синтеза провоспалительных цитокинов в ответ на бактериальные стимулы и уменьшают продукцию слизи, что важно учитывать при лечении НП у больных, страдающих хроническим бронхитом. Было также установлено, что схожий режим дозирования азитромицина у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

сопровождается уменьшением числа циркулирующих лейкоцитов и снижением концентрации белков острой фазы воспаления, что является дополнительным подтверждением самостоятельной противовоспалительной активности антибиотика. Этими свойствами не обладают антибактериальные препараты других групп. Следовательно, важным для медицинской практики является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия.

Также показано, что азитромицин тормозит образование альгината биопленок, блокируя фермент гуанозин-D-манноза-дегидрогеназу. Следует подчеркнуть, что в окружающей среде около 99,9% всех микроорганизмов способны образовывать биопленки. Около 70-80% бактериальных инфекций, особенно хронических и персистирующих, также сопровождаются образованием биопленок. Это уникальные образования, состоящие из живых клеток (15%), погруженных в виде микроколоний в экзополимер — полисахаридный матрикс. Продуцируемый в биопленках матрикс обеспечивает физическую защиту клеток от факторов иммунной системы (антител, макрофагов), бактериофагов, а также затрудняет и замедляет проникновение антибиотиков, что является причиной высокой резистентности к последним.

Определяющей характеристикой любой биопленки является наличие матрицы, внеклеточного полимерного материала. Матрицу бактериальной пленки составляют отрицательно заряженные экзополисахариды, небольшое количество белков, нуклеиновых кислот и ряд других компонентов, но большая часть (97%) биопленки состоит из воды.

Микробные биопленки устойчивы к различным антимикробным агентам (антибиотикам, антисептикам, биоцидам для промышленного применения). К возможным механизмам устойчивости к лекарственным средствам относят ограниченное проникновение лекарственных препаратов через матрицу биопленки; фенотипические изменения, связанные с уменьшением скорости роста или с ограничением питательных веществ; экспрессией генов устойчивости, при контакте с разнообразными поверхностями. Встречаются и смешанные грибово-бактериальные пленки. Описаны антагонистические взаимодействия между синегнойной палочкой и *C. albicans*. Синегнойная палочка формирует плотный слой биопленки, который губительно влияет на *C. albicans*. Изучение бактериальных и бактериально-грибковых взаимодействий, несомненно, имеет широкие перспективы для клинической практики, в том числе при заболеваниях органов дыхания, тем более что в настоящий момент в поликлинической практике при назначении антибиотиков больным НП I и II групп применение антимикотических препаратов считается неоправданным.

В связи с вышеизложенными положительными свойствами азитромицина **целью** нашего исследования было изучить клиническую эффективность терапии азитромицином (Хемомицин®, компания Hemofarm AD, Сербия) у больных НП нетяжелого течения в амбулаторно-поликлинической практике.

Материал и методы

Было обследовано 19 пациентов с НП, 11 (52,6%) мужчин и 8 (47,4%) женщин, в возрасте от 19 до 47 лет. Диагноз устанавливался на основании характерных клинических симптомов (повышения температуры тела, кашля с наличием мокроты, боли в грудной клетке, наличия мелкопузырчатых или сухих хрипов, чаще на фоне бронховезикулярного дыхания) при подтверждении процесса рентгенологическим методом в двух проекциях (наличие инфильтратов, в том числе новых). Длительность заболевания на момент обращения за медицинской помощью варьировала в пределах от 1 до 6 сут, в среднем составляя 3,5 сут. При сборе анамнестических данных обращали внимание на возникновение заболевания вне посещения медицинского учреждения, наличие заболеваний в коллективе, где работает пациент, отсутствие применения антибиотиков в течение 48 ч. Кроме того, выясняли наличие сопутствующей патологии, злокачественных опухолей, туберкулеза легких, ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, реакций на введение антибиотиков, особенно группы макролидов.

Хемомицин® назначали по 500 мг (1 таблетка на прием) в течение 3 дней. Согласно поставленной задаче обследование с оценкой динамики клинической симптоматики проводилось при обращении, на 4-й день

от начала приема азитромицина и на 7-14-й день лечения. Оценивали интенсивность основных симптомов. Клинические анализы проводили вначале заболевания и на 15-й день наблюдения. Дополнительно проводили общий анализ крови, мочи, микроскопическое исследование мокроты, оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ), активность трансаминаз, уровни билирубина, креатинина. С целью определения тяжести течения использовали шкалу CURB-65 и опросник САН (самочувствие, активность, настроение). На 3-й день лечения азитромицином оценивали достаточность/эффективность терапии, критериями которой служили температура тела < 37,5 °С, отсутствие интоксикации, частота дыхания < 20 в минуту.

Эффективность лечения также оценивали после 14 дней курсового лечения (нормализация температуры тела и исчезновение других признаков без необходимости включения иных антибактериальных средств).

Результаты и обсуждение

Чаще всего пациенты жаловались на общую слабость (15 (78,4%) больных), кашель (16 (84,2%) участников), выделение мокроты отмечали 13 (68,4%) находившихся под наблюдением. Одышка беспокоила 11 пациентов (57,8%). Боль в грудной клетке ниже трахеи отмечали 4 пациента, боли мышц грудной клетки вследствие кашля беспокоили 2 больных. Температура тела > 38 °С имела место у 8 участников.

При объективном обследовании выявлены следующие признаки, позволяющие верифицировать НП: притупление перкуторного звука при перкуссии обнаружено у 9 (46,8%) больных, ослабленное везикулярное дыхание выслушивалось у 16 (84,2%), жесткое дыхание — у 5 (27%); сухие хрипы отмечались у 6 (31,5%) пациентов, мелкопузырчатые влажные хрипы — у 9 (47,%). В 1 случае выявлен шум трения плевры, он был связан с перенесенным ранее экссудативным плевритом. У 7 (37,0%) пациентов установлена правосторонняя, у 11 (57,8%) — левосторонняя сегментарная пневмония. Очаг чаще локализовался в нижних отделах, и только в 7% случаев рентгенологически выявлена локализация в верхней доле.

Выраженный лейкоцитоз при поступлении имел место у 6 (31,5%) больных, чаще отмечались палочкоядерный сдвиг влево и повышение скорости оседания эритроцитов. В общем анализе мокроты обнаружено повышенное количество лейкоцитов без особого изменения цвета. Выраженность острофазного воспаления исследовалась с учетом показателей уровня СРБ, которые колебались от 6,0 до 27,8 мг/л.

В динамике лечения Хемомицином у 8 (42,7%) пациентов температура тела нормализовалась к 4-м суткам, у 7 (37,0%) — к 7-му дню лечения, у всех остальных участников — к 10-му дню лечения.

К началу лечения одышка тревожила 7 (36,7%) пациентов, к 7-му дню — только 2 (10,5%). Что касается кашля, то у подавляющего большинства участников он исчез к 8-14-му дню лечения. Влажные хрипы к 10-12-му дню лечения отсутствовали. Рентгенологическая картина в динамике лечения у 15 пациентов свидетельствовала об отсутствии инфильтративных изменений. Анализ данных общеклинических и биохимических исследований показал, что к 10-14-му дню заболевания в результате лечения азитромицином почти у всех больных нормализовались лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов. Показатели палочкоядерных нейтрофилов также достигли нормы, показатели СРБ варьировали от 4,6 до 2,6 мг/л, что соответствует колебаниям в популяции здоровых лиц. Переносимость терапии азитромицином (Хемомицин®) была хорошей, лишь у 6,7% пациентов появились жалобы на тошноту к 7-му дню лечения. Согласно опроснику САН самочувствие, активность и настроение улучшились к 7-му дню лечения, нормализовались к 14-му дню, что свидетельствовало о повышении качества жизни больных.

Исходя из полученных результатов клинического исследования можно сделать вывод об адекватности использования препарата Хемомицин® в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней у пациентов с нетяжелой НП, находящихся на лечении в амбулаторно-поликлинических условиях.

Таким образом, применение азитромицина (Хемомицин®) соответствует естественному течению воспалительного процесса, первоначально усиливая его и способствуя более эффективной борьбе с инфекцией, а затем помогая разрешению воспаления, скорейшему восстановлению организма. Эти данные объясняют благоприятное влияние препарата на исход НП в амбулаторно-поликлинической практике у лиц, относящихся к I группе (нетяжелое течение), не имеющих сопутствующих заболеваний и рисков, ассоциированных с возрастом.

Список литературы находится в редакции.



Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®



НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА¹
усуває різні симптоми алергії



ДІЄ ВЖЕ
через 30 хвилин¹



АКТИВНИЙ
протягом 24 години¹

Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників.

¹ Інструкція до медичного застосування препарату Еріус, затверджена наказом МОЗУ №46 від 25.01.12.

Р.п.: таблетки – наказ МОЗ України №46 від 25.01.2012 № UA/5827/01/01; сироп – наказ МОЗ України №77 від 01.02.2013 № UA/5827/02/01

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ТОВ «Байер» 04071, Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Телефон: +38(044) 220-33-00. Факс: +38(044) 220-33-01. www.bayer.ua

Оценка эффективности и безопасности дезлоратадина в контексте рекомендаций ARIA

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) – всемирная инициатива, направленная на внедрение научно обоснованной тактики ведения пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Сегодня мы коснемся последних рекомендаций ARIA по вопросам использования антигистаминных препаратов, уделив особое внимание дезлоратадину (препарат Эриус®).

В последние годы отмечается стабильный интерес к проблеме аллергического ринита (АР). И это закономерно – за прошедшее столетие распространенность данного заболевания в мировой популяции заболевания возросла в десятки раз и составляет на сегодняшний день 10-25%. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение XXI в. по данному показателю аллергические заболевания займут 2-е место и уступят лишь психическим заболеваниям. По данным 2014 г., в США АР уже является причиной пропущенных 2 млн дней учебы и 3,5 млн дней временной нетрудоспособности.

Развитие АР провоцируется аллергенами и характеризуется IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Заболевание проявляется классической триадой симптомов: ринореей, чиханием, нарушением носового дыхания. В классификации Л.Б. Дайняк АР рассматривается как одна из разновидностей вазомоторного ринита.

До недавнего времени выделяли 2 основные формы АР: сезонный (САР), обусловленный сенсибилизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный, возникающий вследствие реакции на бытовые аллергены. В 2001 г. эта классификация была пересмотрена экспертами ВОЗ. Новая классификация учитывает симптомы и показатели качества жизни пациента. Она предполагает выделение интермиттирующего (ИАР) и персистирующего (ПАР) АР на основании длительности сохранения симптомов.

Известно, что в лечении аллергических заболеваний, в частности АР, во всем мире широко используются антигистаминные препараты (АГП). Одним из наиболее распространенных является дезлоратадин (Эриус®), успешно применяемый для лечения АР с 2001 г. В настоящее время дезлоратадин одобрен для лечения АР вне зависимости от продолжительности и сезонности заболевания. Подробный обзор фармакологических характеристик препарата впервые был опубликован среди документов ARIA в 2004 г., в которых дезлоратадин (Эриус®) описывается как неседативный длительный действующий селективный блокатор H₁-гистаминовых рецепторов III поколения, обладающий положительными свойствами, включающими отсутствие влияния на показатели электрокардиографии (ЭКГ), потенцирования эффектов алкоголя, связи фармакокинетики с приемом пищи. Препарат стабилизирует тучные клетки и базофилы, ингибирует образование и высвобождение гистамина, цитокинов – PGD₂, LTC₄, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, хемокинов, подавляет экспрессию молекул адгезии, приостанавливая миграцию клеток в ткани-мишени и обеспечивая тем самым противовоспалительное действие.

Дезлоратадин также тормозит образование эозинофильного спонгиоза, снижает хемотаксис и адгезию этих клеток, замедляет продукцию свободных радикалов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, повышая противовоспалительную и противоаллергическую активность. Эриус® обладает рядом преимуществ, существенно отличающих его от препаратов I и II поколений, включая высокую эффективность и безопасность, продолжительность действия до 24 ч, отсутствие седативного эффекта, тахифилаксии, что дает возможность применять его на протяжении длительного времени с удобной частотой приема – 1 р/сут.

В 2007 г. ARIA был опубликован интересный документ, посвященный исследованию эффективности дезлоратадина у взрослых пациентов с АР. За период 1996-2006 гг. был проведен метаанализ 57 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытаний, исследование включало 3108 пациентов: 1553 из них получали дезлоратадин, 1555 – плацебо. Результаты показали, что применение дезлоратадина позволяет эффективно устранить проявления АР в 95% случаев, влияя на основные симптомы

заболевания приблизительно в равной степени. После проведения данного исследования дезлоратадину был присвоен уровень доказательств Ia – наивысший в рейтинге доказательной медицины.

Также заслуживает внимания еще одно масштабное исследование – ACCEPT-1 (Aerius Control: Clinical and Evaluative Profile of Treatment), в рамках которого проводилась оценка клинической эффективности препарата Эриус® у пациентов с ИАР. Исследование проводилось в сотрудничестве с организацией GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), занимающейся вопросами аллергии на территории Европы. Клинические испытания, длившиеся с сентября 2006 г. по ноябрь 2007 г., охватывали 60 центров в 15 странах (Германия, Канада, Бельгия, Нидерланды, РФ и др.). В исследование включались пациенты с АР в возрасте старше 12 лет, заболевание которых соответствовало критериям ARIA (длительность обострения <4 дней в неделю или <4 последовательных недель в год) и легкой и средней степени тяжести. Участников обязывали вести дневник на протяжении лечения, оценивая свое состояние по шкале Total 5 Symptoms Score (T5SS) 2 раза в день. Шкала T5SS включает 5 симптомов (заложенность носа, чихание, ринорея, назальный зуд, глазные симптомы), каждый из которых пациенту необходимо оценить по 4-балльной шкале – от 0 до 3 – от полного отсутствия симптома до тяжелых проявлений соответственно. В общей сложности в исследовании приняли участие 262 пациента основной (принимавшие Эриус®) и 256 – контрольной (получавшие плацебо) групп. В течение 3-4 дней вводного периода и во время лечения больные регулярно определяли выраженность различных симптомов АР.

До приема утренней дозы пациенты давали оценку симптомам, которая отражает эффект препарата в конце интервала дозирования (действие некоторых лекарственных средств может оказаться неполным в течение этого интервала). Кроме того, утром и вечером больные оценивали выраженность симптома за предыдущие 12 ч. Затем определяли среднее значение полученных индексов. Критерием эффективности была динамика индексов отдельных симптомов и суммарного индекса симптомов. Результаты испытаний оказались вполне очевидными – качество жизни пациентов, принимавших дезлоратадин, оцененное по шкалам T5SS и VAS (Visual Analog Scale – визуальная аналоговая шкала), достоверно оказалось значительно выше, чем у участников контрольной группы, причем максимальный эффект препарата отмечался в конце 1-й недели приема. Наблюдалось улучшение самочувствия по всем основным симптомам, особое внимание пациенты акцентировали на положительных сдвигах в качестве ночного сна, что было связано с устранением затруднений назального дыхания в положении лежа, и это несмотря на то, что дезлоратадин применялся в утреннее время, т. е. эффективность препарата оставалась неизменной на протяжении 24 ч. Переносимость препарата оказалась хорошей, количество побочных эффектов сравнимо с уровнем в группе приема плацебо, безопасность Эриуса была высоко оценена экспертами.

Также было проведено аналогичное исследование – ACCEPT-2 – для пациентов с ПАР, характеризующимся длительностью эпизода заболевания >4 дней в неделю или >4 последовательных недель в год. Двойные испытания в целом не отличались от аналогичного для ИАР, участниками стали 716 пациентов со всего мира. Во всех исследованиях дезлоратадин по эффективности достоверно превосходил плацебо и уменьшал все симптомы АР (ринорею, зуд, чихание и т. д.). Особый интерес представляют результаты изучения деконгестивного действия дезлоратадина при АР. Большинство АГП слабо влияют на заложенность носа, поэтому в клинических исследованиях этот

симптом, как правило, не учитывается при расчете суммарного индекса симптомов. Лечение дезлоратадином привело к значительному уменьшению индекса заложенности носа (по сравнению с плацебо) в течение нескольких часов после приема 1-й дозы, и деконгестивный эффект сохранялся на протяжении всего исследования.

В нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях изучалась эффективность дезлоратадина у больных САР, сочетавшимся с бронхиальной астмой – БА (С. Baena-Cagnani, 2001; P. Norman, A. Dimmann, 2001). Критериями включения в эти испытания были наличие САР и БА в течение по крайней мере 2 лет, применение только агонистов β₂-адренорецепторов по потребности, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 70% от должного и положительная кожная проба на сезонный аллерген в течение года до начала исследования. Из исследований исключали больных, получавших кортикостероиды, АГП или деконгестанты в любых формах, использовавших сальбутамол >12 р/сут, а также пациентов, страдавших другими тяжелыми заболеваниями. Все 4-недельные исследования предполагали 3-4-дневный вводный период, во время которого больные оценивали исходную выраженность симптомов по 4-балльной шкале (0 – нет, 3 – выраженный). Симптомы оценивали в конце интервала дозирования перед приемом утренней дозы (т. е. в конце действия препарата). Кроме того, утром и вечером определяли выраженность проявлений за предыдущие 12 ч и среднее значение 2 индексов. Исследования проводили во время сезона аллергии.

У 311 больных САР/БА терапия дезлоратадином 1 р/сут привела к значительному уменьшению симптомов заболевания. В группе дезлоратадина суммарный индекс симптомов САР за предыдущие 12 ч снизился по сравнению с исходным на 31 и 35% на 1-2-й и 1-4-й неделе соответственно, а в группе плацебо – на 20 и 25% (p<0,001 для каждого сравнения между группами). Уже в 1-й день (в течение 12 ч после приема 1-й дозы) дезлоратадин снижал суммарный индекс симптомов на 21% по сравнению с исходным, а плацебо – на 7% (p<0,001). Сходные данные получили R.A. Nathan и соавт. (2000), которые оценивали эффект дезлоратадина на заложенность носа у 613 больных, страдавших САР и БА в течение по крайней мере 2 лет. Положительная динамика заложенности носа, как и суммарного индекса симптомов, в группе дезлоратадина была значительно более выраженной, чем в группе плацебо. Деконгестивный эффект проявлялся уже в 1-й день приема дезлоратадина.

Таким образом, результаты клинических исследований демонстрируют эффективность дезлоратадина у больных БА и сопутствующим АР, что позволяет включать препарат в схему лечения данного контингента пациентов.

В отличие от других АГП II поколения у больных САР дезлоратадин уменьшал не только чихание, ринорею и зуд, но и заложенность носа. Препарат хорошо переносится, не вызывает сонливости и удлинения интервала QT на ЭКГ. Безопасность дезлоратадина подтверждает многолетний опыт успешного применения лоратадина, активным метаболитом которого он является.

Оригинальный дезлоратадин – препарат Эриус® производства компании Bayer – обладает хорошим профилем безопасности, а его качество проверено временем. Кроме того, не уменьшается и остается стабильно высоким научный интерес медицинского сообщества к его свойствам: только за последние 5 лет количество выполненных исследований, посвященных применению дезлоратадина, превысило отметку «300». Чего только стоит последняя волна повышенного внимания к препарату в феврале-марте 2015 г., когда были опубликованы первые данные об эффективности дезлоратадина в лечении болезни Лайма.

Важно, что в подавляющем большинстве проводимых исследований оценивалась результативность применения оригинального дезлоратадина – препарата Эриус®.

Подготовила **Александра Меркулова**



Передплата на 2015 рік!

Здоров'я України

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,
тел./факс: +380 (44) 521-86-98
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26007052613634 у ФКВ «Приватбанк»
Розрахунковий центр
м. Києва, МФО 320649
Свідоцтво платника єдиного податку (за ставкою 7%)
Серія А № 612706

Рахунок № 8 П-14/15
від «___» _____ 2015 р.

№ з/п	Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			I півріччя 2015 року (січень – червень)	2015 рік (січень – грудень)	
1	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	300,00 (12 номерів)	600,00 (24 номери)	
2	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
4	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
5	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	100,00 (2 номери)	250,00 (5 номерів)	
7	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
10	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
11	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
12	Журнал «Серцева недостатність»	1	–	150,00 (3 номери)	
13	Журнал «Природна медицина» / Medical Nature	1	–	150,00 (3 номери)	
14	Журнал «Природна медицина. Фітотека»	1	–	90,00 (3 номери)	
Разом без ПДВ:					
ПДВ:				0,00	
Усього з ПДВ:					

(Пільга згідно з пп. 5.1.2 Закону України «Про податок на додану вартість»)
Усього на суму: _____ грн. _____ коп.
Без ПДВ

Генеральний директор

Головний бухгалтер

Т.В. Черкасова

Т.Є. Пащенко

ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки-доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – +380 (44) 521-86-98;
- поштою – ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035;
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

Назва організації												
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. (_____) _____	Факс _____		E-mail _____									
Зазначте період передплати на 2015 рік та кількість примірників на місяць												
Видання	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»												
Журнал «Серцева недостатність»												
Журнал «Природна медицина» / Medical Nature												
Журнал «Природна медицина. Фітотека»												

АНОНС

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

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Харківський національний медичний університет МОЗ України

59-та науково-практична конференція з міжнародною участю

Українська школа ендокринології

4-5 червня, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет МОЗ України
(просп. Леніна, 4Б)

Тематика лекцій конференції

- Сучасні уявлення стосовно механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень
- Новітні діагностичні та терапевтичні технології в ендокринології
- Проблема коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією

Оргкомітет

61002, м. Харків, вул. Артема, 10,
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Тел.: +38 (057) 700 45 39, +38 (057) 700 45 42;
тел./факс: +38 (057) 700 45 38; e-mail: org@ipep.com.ua

Відповідальні особи:

Козаков О.В., тел.: +38 (067) 571 86 00

Льбіна І.М., тел.: +38 (050) 838 13 05

Зубко М.І., тел.: +38 (067) 911 01 27

АНОНС

IV З'їзд сімейних лікарів України

11-12 червня, м. Полтава

Місце проведення: Палац дозвілля «Листопад» (вул. Жовтнева, 58).

Основні науково-практичні напрями

- Результати впровадження сімейної медицини в регіонах України з урахуванням передового досвіду та ефективних моделей надання первинної медико-санітарної допомоги населенню
- Нормативно-правове забезпечення впровадження сімейної медицини та діяльності лікарів загальної практики в Україні
- Наукові дослідження в галузі сімейної медицини
- Актуальні проблеми профілактики, лікування та реабілітації в діяльності лікаря загальної практики – сімейної медицини
- Проблеми мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів. Взаємодія між лікарями загальної практики та лікарями інших спеціальностей
- Додипломна та післядипломна підготовка сімейних лікарів в Україні
- Створення та впровадження стандартів діагностики та лікування, а також профілактичних програм у загальнолікарську практику
- Роль Української асоціації сімейної медицини і регіональних асоціацій сімейних лікарів у реформуванні галузі і розвитку сімейної медицини

Оргкомітет

Співголови: професор В.М. Ждан, ректор, завідувач кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», голова Асоціації сімейних лікарів Полтавської області; професор Н.Д. Чухрієнко, в.о. президента Української асоціації сімейної медицини, голова Науково-практичної асоціації сімейних лікарів Дніпропетровської області

Технічний організатор: компанія «Ворлдсервіс Груп», відповідальний менеджер А. Ольшанська, тел.: +38 (067) 446-68-11.

Влияние сероводорода из геотермальных источников на функцию легких, заболеваемость хроническим обструктивным заболеванием легких и бронхиальной астмой

Влияние сероводорода на функцию легких остается актуальным вопросом, поскольку значительная часть населения проживает в зонах с повышенными его концентрациями либо контактирует с этим веществом в ходе выполнения профессиональных обязанностей. Известно, что при концентрациях >500 миллионных долей сероводород обладает нейротоксическим действием, которое приводит к угнетению дыхательной деятельности и смерти. Несмотря на то что острые токсические эффекты сероводорода хорошо известны, особенности его влияния на здоровье человека при длительном воздействии в относительно низких концентрациях остаются предметом дискуссий. Исследования, посвященные влиянию повышенных концентраций сероводорода в окружающей среде на функцию легких в зависимости от зоны проживания и профессиональной деятельности, продемонстрировали противоречивые результаты, что могло быть связано с дополнительными негативными факторами. Зависимость между повышенными концентрациями этого вещества в воздухе и распространенностью респираторной патологии остается недостаточно изученной. Вероятно, наиболее многочисленная популяция (около 60 тыс. человек), подверженная длительному воздействию сероводорода из геотермальных источников при отсутствии дополнительных негативных факторов, находится в туристическом и рекреационном центре в г. Роторуа (Новая Зеландия). **Целью** данного исследования было изучить связь между повышенными концентрациями сероводорода в воздухе, функцией легких и заболеваемостью хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмой (БА) среди населения г. Роторуа.

Методы. В исследовании приняли участие 1639 человек в возрасте от 18 до 65 лет. Измерение функции легких проводилось в период с 2008 по 2010 г. Данные о контакте с сероводородом были получены на основании осеннего и зимнего мониторинга за последние 30 лет. Учитывалось также место работы и проживания участников. В ходе исследования было получено 4 протокола измерений воздействия сероводорода с учетом текущего и долговременного влияния (за 30 лет), а также взвешенных по времени средних и пиковых показателей воздействия. Отклонения от ожидаемых показателей функции легких (до использования бронходилататоров) рассматривались в качестве конечных точек в разных протоколах измерения воздействия сероводорода. Изучение зависимости между влиянием сероводорода и распространенностью ХОЗЛ и БА проведено с помощью регрессионного анализа.

Результаты. Ни один из 4 протоколов измерения воздействия сероводорода не показал снижения функции легких. Результаты регрессионного анализа не подтвердили повышение риска развития ХОЗЛ и БА на фоне длительного воздействия повышенного уровня сероводорода среди жителей г. Роторуа. Кроме того, некоторые результаты указывали на положительное влияние сероводорода на функцию легких.

Выводы. В ходе исследования взаимосвязь между длительным относительно повышенным уровнем сероводорода в воздухе и функцией легких, а также заболеваемостью ХОЗЛ и БА не подтвердилась. Гипотеза о возможном положительном влиянии сероводорода на функцию легких требует дальнейшего изучения в новых исследованиях.

Bates M.N. et al. Investigation of Hydrogen Sulfide Exposure and Lung Function, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Geothermal Area of New Zealand PLoS One. 2015 Mar 30; 10 (3): e0122062.

Влияние гипертрофии левого желудочка на выживаемость пациентов с ХОЗЛ

Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) ассоциируется с повышенной смертностью и является значимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии. Влияние данного состояния на смертность при ХОЗЛ недостаточно изучено. В настоящем исследовании было проведено изучение влияния гипертрофии ЛЖ на уровень смертности среди пациентов с ХОЗЛ на основании показателей эхокардиографии.

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ХОЗЛ (с 2001 по 2010 г.), которые проживали в Шотландии. Использовались также статистические данные о назначаемой медикаментозной терапии и показателях смертности в Шотландии. Для определения отношения риска смертности и госпитализаций на основании значений индекса массы и конечнодиастолического диаметра ЛЖ использовался регрессионный анализ Кокса. Увеличение внутреннего поперечного размера ЛЖ классифицировалось как >5,3 см у женщин и >5,9 см у мужчин. Гипертрофия ЛЖ определялась при индексе массы ЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин.

Результаты. В анализ были включены 617 пациентов. Средний возраст участников составил 70 лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 60,6%, средний уровень сатурации кислорода натошак – 92,7%. Длительность наблюдения составила в среднем 4,5 года. Увеличение конечнодиастолического диаметра ЛЖ не ассоциировалось с повышением смертности. Однако повышенный индекс массы ЛЖ был связан со значительным возрастанием риска смерти.

Выводы. Наличие гипертрофии ЛЖ, которая выражается в увеличенном индексе массы ЛЖ, ассоциируется со значительным повышением уровня смертности у пациентов с ХОЗЛ. Таким образом, группа больных с ХОЗЛ и гипертрофией ЛЖ нуждается в разработке терапевтических подходов для влияния на данный фактор риска.

Short P.M. et al. Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lung. 2015 Mar 29.

Прогностическая значимость сывороточных концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка у пациентов с вентиляторассоциированной пневмонией

Вентиляторассоциированная пневмония (ВАП) занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности больных в критическом состоянии. **Целью** данного исследования было оценить прогностическую значимость таких показателей, как сы-

вороточные концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в критическом состоянии при развившейся ВАП.

Методы. В исследование включались пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, у которых в дальнейшем развивалась ВАП. Наблюдение за участниками продолжалось в течение 28 дней после выявления пневмонии. Забор образцов крови для определения уровней прокальцитонина и СРБ проводился 3 раза: в день установления диагноза пневмонии, а также через 3 и 7 дней. В зависимости от клинического исхода – благоприятного и летального – пациентов разделили на 2 группы. В этих группах в дальнейшем была проведена оценка прогностической значимости изучаемых показателей.

Результаты. В общей сложности были изучены данные 45 пациентов. В течение 28 дней после диагностирования ВАП уровень смертности составил 48,8% (22 пациента). Между пациентами обеих групп не было выявлено существенных отличий в уровне прокальцитонина в день выявления пневмонии и концентрации СРБ на любом отрезке времени. Однако уровни прокальцитонина на 3-й и 7-й день после диагностирования пневмонии были значительно повышены в группе пациентов, у которых заболевание впоследствии завершилось летальным исходом. В то же время у пациентов, демонстрирующих положительную динамику, начиная со дня верификации пневмонии наблюдалось значительное снижение данного показателя. Уровень прокальцитонина >1 нг/л на 3-й день после диагностики пневмонии признан наиболее значимым предиктором смертности (отношение шансов – ОШ – 22,6).

Выводы. Результаты исследования показали, что изменение уровня прокальцитонина является более ценным прогностическим фактором смертности при ВАП у пациентов в критическом состоянии по сравнению с уровнем СРБ.

Tanriverdi H. et al. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. Ann Thorac Med. 2015 Apr-Jun; 10 (2): 137-142.

Клинические исходы у пациентов с острой эозинофильной пневмонией, которые не получают терапию кортикостероидами

Цель данного исследования – изучить причины клинической стабильности у пациентов с острой эозинофильной пневмонией, которые не получали терапию кортикостероидами.

Методы. Вторичный анализ включал 19 пациентов с острой эозинофильной пневмонией, которые не получали терапию кортикостероидами. Участники были отобраны из 310 больных с впервые диагностированной острой эозинофильной пневмонией в период с октября 2007 г. по декабрь 2013 г.

Результаты. У всех участников наблюдались диспноэ, лихорадка, кашель, а также диффузная инфильтрация легких. У всех (95%) пациентов, за исключением 1 больного, были выявлены повышенные уровни СРБ. У 11 (58%) пациентов на момент установления диагноза была обнаружена периферическая эозинофилия. В течение периода наблюдения симптомы диспноэ улучшались через 3-7 дней, а снижение температуры тела происходило через 4-7 дней. Среднее время до достижения клинической стабильности составило 7-12 дней. Клиническая стабильность определялась как купирование всех исходных симптомов. Более того, большая часть инфильтратов легочной ткани, выявленных при рентгенографии грудной клетки, полностью исчезли через 14 дней после проведения диагностики. Однако количество эозинофилов в периферической крови и частота развития периферической эозинофилии повышались вплоть до 10-го дня после проведения диагностики, а затем снижались на протяжении дальнейшего наблюдения. Эозинофилия в периферической крови наблюдалась у всех участников исследования.

Выводы. Симптомы и рентгенографические изменения, ассоциированные с острой эозинофильной пневмонией, полностью разрешились в течение 2 нед после установления диагноза даже в том случае, если терапия кортикостероидами не была инициирована. Однако такие результаты могут быть характерны только для случаев острой эозинофильной пневмонии легкой степени тяжести.

Jhun B.W. Clinical Outcomes in Patients with Acute Eosinophilic Pneumonia Not Treated with Corticosteroids. Lung. 2015 Mar 28.

Эффективность эмпирической антибиотикотерапии, активной по отношению к атипичным патогенам, у пациентов с внебольничной пневмонией

Цель данного исследования – оценить клинические и экономические эффекты применения антибиотиков, спектр действия которых охватывает атипичные патогенные микроорганизмы, в терапии внебольничной пневмонии (ВП).

Методы. Данное популяционное многоцентровое ретроспективное исследование проводилось с июня 2010 г. по май 2011 г. Участники испытания с диагностированной ВП были распределены на 2 группы в зависимости от стартовой стратегии антибиотикотерапии (АБТ): обладающей активностью в отношении атипичных патогенов или без таковой.

В ходе регрессионного анализа оценивались такие клинические исходы, как общая смертность, частота клинического улучшения через 72 ч с момента начала АБТ и частота клинического излечения. Принимались во внимание и экономические исходы: длительность и стоимость госпитализации, а также затраты на АБТ.

Результаты. В исследовании приняли участие 827 пациентов с ВП. В первую группу вошли пациенты (n=561; 67,8%), получающие АБТ, активную относительно атипичных патогенов. Участники второй группы (n=266; 32,2%) использовали АБТ, спектр влияния которой не охватывал атипичных возбудителей. Среди пациентов первой группы общая смертность была намного ниже, чем во второй (0,9 vs 4,9%; ОШ – 0,18; 95% доверительный интервал – 0,06-0,49). В первой группе также наблюдалось повышение частоты клинического улучшения и клинического излечения, не достигшее статистической значимости. Кроме того, длительность госпитализации в первой группе была ниже. Средние затраты на госпитализацию и АБТ также были снижены среди пациентов, получавших антибиотики, активные по отношению к атипичным патогенам.

Выводы. У пациентов с ВП использование АБТ, покрывающей атипичные возбудители, связано со снижением уровня смертности и экономических затрат.

Ye X. et al. Improvement of Clinical and Economic Outcomes with an Empiric antibiotic therapy covering Atypical Pathogens for Community-acquired Pneumonia patients: a Multi-center Cohort Study. Int J Infect Dis. 2015 Mar 23.

Подготовил **Игорь Кравченко**

Cefpodoxime Proxetil Цефодокс

Дружній,
завдяки технології **Prodrug***



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β -лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) - 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) - 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.п.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

**МЕГАКОМ**
Стрияємо здоров'я

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Рациональная антибиотикотерапия бактериальных осложнений ОРВИ

Трудно переоценить актуальность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) для здравоохранения любого государства мира, ведь только по официальным данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. В Украине удельный вес ОРВИ в общей структуре заболеваний респираторной системы составляет 80-90% от всех регистрируемых инфекций. Количество осложнений учесть гораздо сложнее, а ведь именно они определяют продолжительность и тяжесть течения заболевания, приводят к ослаблению защитных сил организма, рецидивам заболевания и хронизации процесса. Большинство осложнений относятся к разряду бактериальных, поэтому вопрос рациональной антибиотикотерапии таких состояний стоит остро и требует адекватного ответа.

Несмотря на усилия мировой научной общественности, направленные на разработку методов профилактики ОРВИ, эффективность последней подлежит сомнению. Отсутствие научно обоснованных и практически значимых достижений в этой сфере объясняется колоссальным разнообразием возбудителей (описано более 300 вирусов), что исключает возможность специфической иммунопрофилактики всей группы ОРВИ. Не менее весомой причиной научных неудач является и антигенная изменчивость вирусов, которая обуславливает частое несоответствие штаммового состава вакцины реально циркулирующим вирусам. Однако не только вирус с его «неудобными» особенностями является камнем преткновения — неизменной и достаточно серьезной проблемой остаются разнообразные и часто непредсказуемые осложнения ОРВИ (респираторные и нереспираторные).

Среди нереспираторных осложнений лидируют миоцит, синдром Рея, миокардит, перикардит, острая токсическая энцефалопатия, обострение или декомпенсация хронических заболеваний. Частые нарушения со стороны органов дыхания — острый бронхит и пневмония, тонзиллофарингит, ларингит и ларинготрахеит, острый средний отит и острый бактериальный риносинусит. Одним из наиболее эффективных способов лечения указанных осложнений бактериальной этиологии является рациональная антибиотикотерапия. Абсолютным показанием для ее назначения является развитие бактериального воспалительного процесса в верхних отделах дыхательных путей. На присоединение бактериальной инфекции, как правило, указывают следующие признаки:

- фебрильная лихорадка длительностью >3 дней;
- появление гнойного налета и гнойного или слизистого отделяемого;
- нарастающая интоксикация;
- затяжной характер респираторной инфекции (>2 нед) при отсутствии гипертермии и выраженной интоксикации.

Наличие этих признаков и особенно их сочетание свидетельствуют о присоединении бактериального компонента, что требует соответствующей тактики ведения пациентов, в том числе и назначения антибактериальной терапии.

Очевидно, что опасения по поводу развития вышеперечисленных осложнений ОРВИ у пациентов являются одной из главных причин чрезмерной врачебной активности и назначения антибиотиков преждевременно, особенно в педиатрической практике. Уже практически крылатой стала фраза участковых врачей: «Давайте пропьем антибиотик на всякий случай». При этом, к большому сожалению, даже при обоснованном назначении антибактериальной терапии врачи не всегда задумываются о резистентности микроорганизмов, составе предполагаемой флоры, данных анамнеза пациента относительно приема антибиотиков в течение последних 6-12 мес. Зачастую грамотному подбору лекарственного средства препятствуют и чисто экономические причины. Кто из врачей не слышал от пациентов просьбы рекомендовать самые дешевые лекарства (да еще «приправленной» угрозой — «иначе вообще лечиться не стану»)? Кто из провизоров не сталкивался с требованием заменить препарат на более доступный?

Сокращение курса терапии и снижение рекомендованных доз также способствуют развитию негативных последствий антибиотикотерапии, среди которых и развитие дисбиотических нарушений, и риск хронизации процесса, и формирование резистентности микрофлоры. Следовательно, в рутинной практике врачу необходимо строго придерживаться основных правил рациональной терапии антибиотиками:

- назначение антибиотика только в случае признаков бактериальной инфекции;
- соответствие активности препарата чувствительности предполагаемого возбудителя;
- учет резистентности флоры;
- адекватный дозовый режим;
- выбор оптимального способа введения в соответствии со степенью тяжести заболевания;
- определение взаимодействия с другими препаратами, принимаемыми пациентом;
- учет сопутствующей патологии.

Презентация антибиотиков пенициллинового ряда как препаратов выбора в лечении большинства бронхолегочных заболеваний заставляет в первую очередь вспоминать именно об этой группе средств. Однако в последние годы отмечается неуклонная тенденция к распространению пенициллинрезистентных штаммов основных респираторных бактерий (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*), устойчивых к аминопенициллинам, цефалоспорином I-II поколения и макролидам (Рекомендации по выбору антибиотикотерапии у больных внебольничной пневмонией, 2013).

Пероральные цефалоспорины III поколения применяют при внебольничных инфекциях средней степени тяжести, а также в схеме ступенчатой терапии. Они характеризуются широким спектром влияния. При сравнительном анализе антибактериальной активности наиболее часто назначаемых цефалоспоринов (цефалора, цефдинира, цефуросима аксетила, цефалексина) и амоксициллина было показано, что цефподоксим по активности в отношении *H. influenzae* превосходит указанные лекарственные средства (H.S. Sader, M.R. Jacobs, T.R. Fritsche, 2007). Данные сравнительного анализа эффективности применения пероральных цефалоспоринов (цефалексина, цефуросима аксетила и цефподоксима проксетила) показали наиболее высокую антибактериальную активность цефподоксима проксетила в отношении грамположительных (стрепто-, пневмо- и стафилококков) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*) патогенов. В целом цефподоксим активен в отношении большинства известных патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий: *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *K. oxytoca*, *P. magnus*, *C. diphtheriae* и др. (J.A. Hadley, M.A. Pfaller, 2007).

Цефодокс — пероральный цефалоспорин III поколения (цефподоксима проксетил) от компании «Мегаком», обладающий безупречной репутацией на протяжении многих лет. Цефодокс имеет хорошие фармакокинетические показатели. Абсолютная биодоступность составляет 50% с тенденцией к увеличению при приеме препарата во время еды, терапевтическая концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после применения и сохраняется на протяжении 12 ч, что, несомненно, удобно для пациента — эффективность достигается путем приема препарата всего 2 р/сут. Важную роль играет способность Цефодокса создавать высокие концентрации в тканях и жидкостях ЛОР-органов и бронхолегочной системы. Детям в возрасте от 5 мес до 12 лет данный препарат рекомендован в дозе 10 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Для этих целей наиболее удобно использовать Цефодокс в виде порошка для приготовления суспензии. Взрослым рекомендован прием цефподоксима проксетила в суточной дозе 200-400 мг 2 раза в день в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Длительность терапии

определяется индивидуально, в среднем составляя 5-14 дней.

Проведение антибиотикотерапии достаточно часто связано с риском развития антибиотикассоциированных нарушений микрофлоры кишечника. С целью предотвращения данной проблемы наиболее приемлемым является применение пероральных антибиотиков в виде пролекарства (prodrug). Цефодокс производится именно по такой инновационной технологии — попадая в желудочно-кишечный тракт в неактивной форме, препарат абсорбируется в кишечную стенку путем отщепления инертной частицы лекарственного средства. Активация действующего вещества происходит только после абсорбции через стенку тонкой кишки. Наличие в просвете кишечника исключительно неактивной формы препарата позволяет устранить непосредственное воздействие антибиотика на микрофлору, минимизировать риск развития дисбиоза и сохранить состав пристеночной микробиоты в неизменном виде (Н.Л. Аряев и соавт., 2009).

Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) в лечении детей с острыми респираторными заболеваниями изучалась в исследовании под руководством профессора Л.Н. Боярской (Запорожский государственный медицинский университет). В ходе испытания было доказано, что применение Цефодокса не оказывает существенного влияния на кишечный биотоп. Еще в одном исследовании, выполненном Л.Н. Боярской, убедительно продемонстрированы преимущества применения схемы ступенчатой терапии респираторных инфекций с использованием Цефодокса по сравнению со стандартным инъекционным лечением.

К списку преимуществ Цефодокса следует также отнести низкую вероятность развития побочных эффектов. Только 5% пациентов с аллергией на препараты пенициллинового ряда находятся в группе риска относительно вероятности возникновения перекрестной аллергической реакции в ответ на применение цефподоксима проксетила. Среди некомпromетированных пациентов аналогичный риск гораздо ниже. Кроме того, лечение цефподоксима проксетилем не требует коррекции дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому Цефодокс может быть рекомендован в качестве препарата выбора для антибактериальной терапии пациентов с заболеваниями печени различной степени тяжести в анамнезе.

Эффективность, переносимость и удобство применения были высоко оценены в ходе многих исследований, проведенных как на территории Украины, так и в мировой научной медицинской практике. А.Е. Абатуров, Г.А. Леженко, Т.А. Крючко и другие ученые в своих исследованиях получили хорошие результаты применения Цефодокса у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Результаты известного проспективного многоцентрового открытого исследования Цеф-Просто, проведенного в 2009-2010 гг., показали высокую (88%) и умеренную (10,2%) эффективность и хороший профиль безопасности препарата Цефодокс у 225 пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого течения. Переносимость лечения расценена как очень хорошая у 95,5%; гастроинтестинальные проявления, не требующие отмены препарата, зарегистрированы у 4,5% участников, аллергических реакций не отмечено. Цефодокс также часто используется в оториноларингологии — в ходе многочисленных исследований доказана эффективность препарата при лечении таких состояний, как средний отит, риносинусит, тонзиллофарингит различной степени тяжести, как в составе ступенчатой терапии, так и самостоятельно (А.Ю. Митин, Я.Ю. Гомза, А.П. Волосовец и др.).

Таким образом, Цефодокс («Мегаком») обладает широким спектром антимикробной активности и благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Препарат удобен в применении и хорошо переносится, полностью отвечает современным требованиям к антибактериальным препаратам, позволяет достигать оптимальных результатов при лечении практически любых бактериальных осложнений ОРВИ, делая взаимоотношения врача и пациента по-настоящему партнерскими.

Подготовила **Александра Меркулова**



Актуальные вопросы репродуктивной медицины

26-27 марта в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция, посвященная вопросам диагностики и лечения наиболее значимых акушерско-гинекологических заболеваний и сохранения репродуктивного здоровья женщин. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные специалисты в области акушерства и гинекологии, внутренних болезней, онкологии, а также зарубежные гости. Обзоры некоторых докладов мы приводим ниже.

Профессор Адольф Шиндлер (Институт медицинских исследований и образования, г. Эссен, Германия) доложил о мировом опыте применения прогестагенов в лечении и предупреждении невынашивания на ранних сроках беременности.

— Прогестерон является наиболее важным гормоном беременности у млекопитающих и человека. Его источниками во время беременности служат желтое тело и плацента. Прогестерон, производимый желтым телом, достигает своего пика к 7-8-й неделе беременности, после чего его уровень снижается. В это же время нарастает концентрация прогестерона, производимого плацентой. Таким образом, период с 8-й по 12-ю неделю беременности является критическим с точки зрения невынашивания беременности.

Среди гестагенов мы используем прогестерон и дидрогестерон. В отличие от других гестагенов применение этих двух веществ не связано с неблагоприятными побочными эффектами (андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным) и имеет ряд положительных влияний, таких как усиление инвазии трофобласта, вазодилатация, активизация развития спиральных артерий, эндокринно-иммунная модуляция, расслабление маточной мускулатуры, цервикальная зрелость.

Во всем мире получены убедительные данные в пользу применения дидрогестерона с целью профилактики невынашивания беременности. Так, Arsk и соавт. (2008) в лечении женщин с угрожающим или спонтанным невынашиванием назначали в основной группе 40 мг дидрогестерона однократно, в дальнейшем — по 10 мг 2 р/сут до остановки кровотечения, а также постельный режим. В контрольной группе применяли только фолиевую кислоту и постельный режим. Обе группы наблюдали до 20-й недели беременности. Частота случаев невынашивания в основной группе составила 4,1%, в то время как в контрольной — 13,8%. El-Zibdeh и соавт. (2009) получили сходные данные: частота невынашивания в группе женщин, леченных дидрогестероном, составила 17,5%, в контрольной группе — 25%. Carp и соавт. (2012) подытожили результаты 5 рандомизированных исследований с участием 660 пациенток. Терапия дидрогестероном позволила достичь значительного — на 47% — снижения риска невынашивания беременности.

Последние данные опубликованы Kumaг и соавт. в 2014 г. В этом исследовании женщинам с 3 и более выкидышами в анамнезе для сохранения беременности также назначали дидрогестерон. В основной группе пациентки с привычным невынашиванием получали дидрогестерон по 20 мг/сут (n=175), группу плацебо составили 173 участницы, женщины без выкидышей в анамнезе (контрольная группа, n=174) не получали терапии. Лечение назначали с момента установления беременности и продолжали до 20-й недели. Выяснилось, что риск невынашивания был значительно ниже на фоне приема дидрогестерона (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%). Средняя продолжительность беременности была больше в группе дидрогестерона (38±2 нед) по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо (37±2,4 нед).

Суммируя мировой опыт, можно заключить, что дидрогестерон следует рекомендовать в качестве основного препарата для предотвращения невынашивания беременности и снижения риска преждевременных родов.

Женщинам с угрожающим абортom следует назначать дидрогестерон в дозе 40 мг однократно, после этого по 20 мг (по 10 мг 2 р/сут) или 30 мг непрерывно до 12-й недели беременности. У пациенток с привычным невынашиванием следует начинать терапию дидрогестероном в дозе 30 мг/сут после овуляции в цикле, когда планируется зачатие, и продолжать до 12-й недели после положительного теста на хорионический гонадотропин. Если женщина с привычным невынашиванием в анамнезе обратилась к врачу уже будучи беременной, следует подтвердить сердцебиение плода при помощи УЗИ, назначить дидрогестерон в дозе 40 мг перорально, затем по 30 мг/сут до 37-й недели беременности. Ввиду повышенного риска дородового кровотечения, преждевременных родов, замедления внутриутробного роста плода, значительной вероятности перинатальной смерти,

преэклампсии, послеродового атонического кровотечения у этих женщин и потребности в интенсивной терапии новорожденного рекомендуется продолжать терапию дидрогестероном в суточной дозе 30 мг вплоть до 37-й недели беременности.

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур посвятил доклад особенностям использования лекарственных средств (ЛС) у беременных.

— Согласно статистическим данным, более 80% женщин принимают во время беременности ЛС, причем как по назначению врача, так и самостоятельно. Среднее количество используемых за этот период препаратов — 3-8, что, безусловно, может оказать влияние на состояние плода.

Назначая беременной женщине ЛС, необходимо помнить, что его потенциальная польза должна превышать риск для будущей мамы и плода. При этом фармакодинамические эффекты у женщины и плода могут значительно различаться; некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.



Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость коррекции разовой дозы, пути введения и кратности назначения. Так, повышение объема циркулирующей крови, количества воды, жира, ускорение клубочковой фильтрации, увеличение содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. При поступлении ЛС в организм плода и амниотическую жидкость концентрация некоторых веществ в плазме крови беременной снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности и до 2 нед после родов) отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, что обусловлено снижением их количества. Это приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС повышается (к примеру, диазепам — в 3 раза).

На метаболизм ЛС значительно влияют изменения гормонального статуса (повышенный стероидогенез в плаценте), снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет колоссальную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности, а также усиление почечного кровотока и повышение клубочковой фильтрации. В результате изменяется период полувыведения препарата, ускоряется его элиминация. Кроме того, изменяется чувствительность организма беременной к ЛС и значительно возрастает опасность возникновения лекарственной аллергии.

Проницаемость плаценты к 32-35-й неделе беременности возрастает, при этом она может существенно повышаться вследствие стресса, гестоза. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии, а также на поздних сроках беременности плацентарная проницаемость уменьшается, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой — снижает их содержание в оттекающей крови. Обмен ксенобиотиками (в том числе ЛС) между матерью и плодом осуществляется главным образом через плаценту. Помимо этого,



ЛС могут абсорбироваться через кожу плода или пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости. Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их срока воздействия на плод.

С учетом этих особенностей становится понятным, что основным модулируемым фактором, который может минимизировать воздействие ЛС на плод, является путь его введения. Пероральный прием имеет как ряд преимуществ (возможность самостоятельного лечения, его удобство), так и недостатки — возможное раздражение слизистой ЖКТ, медленное развитие и индивидуальная вариабельность эффекта. Парентеральное (включая сублигвальное) введение обладает быстротой терапевтического эффекта, однако недостаточно накапливается в тканях органа-мишени. В акушерской и гинекологической практике оптимальным представляется вагинальное введение ЛС. «Адресная» доставка к органу-мишени исключает прохождение через печень и не создает устойчивой концентрации в плазме крови беременной и плода, что позволяет минимизировать негативные последствия для него.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов выступил с докладом «Молекулярная эндокринология: ключ к эффективной диагностике и терапии гиперпролиферативных состояний в гинекологии».

— Соматические клетки организма делятся путем митоза, в процессе которого выделяют 4 последовательные фазы. Между этими фазами (в интерфазу) происходит подготовка к делению: период G1 — пресинтетический, S — синтетический, G2 — постсинтетический. Весь процесс митоза занимает несколько минут. Под воздействием различных канцерогенных факторов происходит несанкционированное выключение генов-супрессоров или генов, вызывающих апоптоз, а в результате действия эстрогенов — активизация онкогенов. Эстрогены в циркулирующей крови взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки, чем запускают синтетические процессы внутри клетки и подготовку ее к дальнейшей пролиферации. Нестабильность генома приводит к уклонению клеток от дифференцировки, неконтролируемому делению и появлению стволовой линии атипичных клеток.

Гиперпролиферативные заболевания — лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, фиброно-кистозная болезнь — в настоящее время широко распространены. Объективную оценку степени пролиферации можно дать с помощью определения уровня Ki-67 — маркера клеток, перешедших из стадии G1 (пресинтетической) в стадию S (синтетическую) клеточного цикла, что говорит о необратимой пролиферации.

Все попытки медикаментозного лечения гиперпролиферативных процессов направлены на подавление процесса деления измененной клетки. Этой цели можно достичь путем снижения в крови уровня гормонов, индуцирующих митоз, либо посредством блокады ядерных гормональных рецепторов.

Подавления митоза можно достичь при назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые приводят к супрессии гипоталамо-гонадной оси и депривации гормональной функции яичников, изолируют клетку от стимулирующего влияния эстрогенов, вследствие чего она не вступает в цикл деления.

Другой класс лекарственных средств — гестагены. Они позволяют путем блокады рецепторов эстрогенов стимулировать гены дифференцировки клетки с потерей

Таблица. Фенотипические формы СПКЯ			
Тип СПКЯ	Олиго-/ановуляция	Гиперандрогения	УЗ-признаки поликистоза яичников
1. Полный (классический) тип	+	+	+
2. Неполный классический тип	+	+	-
3. Овуляторная форма	-	+	+
4. Нормоандрогенные формы	+	-	+

способности к митозу. Дезогестрел — оптимальный гестаген для лечения гиперплазии эндометрия, так как имеет высокое сродство к рецепторам, значительный период полувыведения (30 ч), высокий антипролиферативный индекс. Регулярное применение дезогестрела в течение 3 мес в клинических испытаниях приводило к достоверному уменьшению Ki-67 на 25%, при повышении дозы вдвое — к дозозависимому эффекту и снижению индекса пролиферации на 45%. Эти данные позволяют рекомендовать дезогестрел как гестаген выбора в лечении гиперпролиферативных процессов.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук осветила аспекты проблемы поликистоза яичников.

— Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — частое эндокринное нарушение у женщин репродуктивного возраста, его распространенность в популяции составляет от 5 до 14%. СПКЯ ассоциирован с рядом нарушений репродуктивной функции — гестационным диабетом, гипертензией у беременных, преэклампсией, преждевременными родами, перинатальными осложнениями. Данное состояние сопряжено с серьезными отдаленными рисками, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, рак эндометрия, депрессия, неалкогольная жировая болезнь печени. Степень кардиометаболического и онкологического риска при различных фенотипах СПКЯ неодинакова, но для получения точных данных необходимы дальнейшие исследования.

Понятие СПКЯ сегодня включает гиперандрогению, хроническую олиго-/ановуляцию, поликистозный фенотип яичников по данным УЗИ. Современная классификация СПКЯ выделяет четыре фенотипические формы (табл.).

Стало очевидно, что поиск общего патогенетического механизма или единого генетического субстрата бесперспективен. Вероятнее всего, при различных фенотипических формах тот или иной патогенетический механизм является ведущим, а остальные — вторичными. На сегодня доказана роль в патогенезе СПКЯ гиперандрогении, висцерального ожирения, нарушения секреции гонадотропинов, гиперинсулинемии. В настоящее время исследуется возможная роль аутоиммунных, пренатальных, воспалительных, экзогенных факторов, дисфункции жировой ткани, полигенного наследования.

Жировая ткань рассматривается сегодня как самостоятельный эндокринный орган, который осуществляет метаболизм эстрогенов, обеспечивает образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов, накапливает стероидные гормоны, повышает уровень циркулирующих андрогенов и эстрогенов, влияет на секрецию инсулина и воспалительный ответ через различные адипокины. Это объясняет тот факт, что дисфункция адипоцитов (даже при отсутствии ожирения) является важным патогенетическим фактором СПКЯ.

В процессе лечения больных с СПКЯ важно решить такие основные задачи:

- донести до пациентки важность модификации образа жизни — соблюдения диеты, дозированной физической активности, регулярных врачебных осмотров;
- предупредить отдаленные последствия (сахарный диабет, гестационный диабет, гиперплазию эндометрия, сердечно-сосудистые заболевания);
- объяснить, что лечение не должно быть сконцентрировано на достижении регулярных менструаций, особенно с помощью оральных контрацептивов; важно решение текущих проблем (гирсутизм, акне, бесплодие, депрессия);
- помочь пациентке в планировании беременности, проведении прегравидарной подготовки.

Женщинам с СПКЯ, планирующим беременность, рекомендуют соблюдение диеты, дозированную физическую нагрузку, индукцию овуляции в естественном цикле. При отсутствии эффекта следует рекомендовать экстракорпоральное оплодотворение. Пациенткам с СПКЯ, не планирующим беременность, рекомендуют те же режимные мероприятия по модификации образа жизни, комбинированные оральные контрацептивы

с антиандрогенным эффектом, препараты-сенситайзеры при установленной инсулинорезистентности.

О методах профилактики ранних репродуктивных потерь доложила **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булаченко.**

— По данным ВОЗ, частота невынашивания на протяжении последних лет составляет 20% от всех желанных беременностей (15% — выкидыши, 5% — преждевременные роды). В Украине этот показатель остается достаточно высоким — 10-35% всех зарегистрированных беременностей. 50% выкидышей приходится на привычное невынашивание, из них 75-80% потерь происходит в I триместре.

Частота самопроизвольных абортс зависит от возраста женщины: в 20-30 лет она составляет 9-17%, в 35-39 — 20%, 40-44 — 40%, в 45 лет — 80%.

10% беременностей прерываются вследствие хромосомных аномалий плода. Количественные или структурные аберрации приводят к порокам развития, не совместимым с жизнью, и беременность прерывается. Иногда беременность может сохраняться при таких генетических аномалиях, как синдром Дауна, дефекты крупных артерий, пороки сердца, дефекты нервной трубки и др. Дефекты зачатия нервной трубки встречаются у 5-60 новорожденных на 10 тыс. и возникают в первые 28 дней после зачатия, часто еще до того момента, как женщина узнает о своей беременности. Среди факторов, приводящих к данной аномалии, не последнюю роль играет дефицит фолатов. Последний ведет к накоплению гомоцистеина в клетках и плазме, что оказывает выраженное токсическое и атерогенное действие, сопровождается тромбозами. В результате развиваются плацентарная дисфункция, преждевременная отслойка плаценты, невынашивание беременности и преждевременные роды, преэклампсия.



Фолиевая кислота не накапливается в организме, и ее запасы необходимо пополнять ежедневно. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуются прием синтетической фолиевой кислоты в дозе 400 мг/сут и диета, богатая фолатами. В зависимости от репродуктивных планов пациентки ей рекомендуют препараты фолиевой кислоты или комбинированные оральные контрацептивы, содержащие фолиевую кислоту.

Среди эндокринных причин невынашивания — первичная и вторичная (на фоне гиперпролактинемии, гиперандрогении, гипотиреоза, гиповитаминоза) недостаточность лютеиновой фазы. Все гормональные нарушения, ведущие к остановке развития беременности и выкидышу, так или иначе связаны с дефицитом прогестерона. Прогестерон играет ключевую роль в подготовке эндометрия к имплантации, децидуализации, подавлении матричных металлопротеиназ. Под действием прогестерона происходят стимуляция пролиферации лимфоцитов на границе плодного яйца и материнских тканей, продукции простагландина E2; подавление клеточной цитотоксичности (повышение уровня IL-2), активности Т-киллеров; регуляция адекватного маточно-плацентарного кровотока, индукция синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора.

Коррекция препаратами прогестерона в I триместре показана при беременности на фоне недостаточности лютеиновой фазы, при индуцированной беременности, у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и с угрозой невынашивания, при недостаточности плацентации, нарушении маточно-плацентарного кровотока. С этой целью применяется дидрогестерон, способствующий подавлению аутоиммунных реакций, нормализации маточно-плацентарного кровотока.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская посвятила выступление инновационным подходам к репродуктивному здоровью.

— Несмотря на несомненные успехи акушерства и гинекологии, а также на тенденции к глобализации здравоохранения посредством интернет-общения, следует признать, что многие проблемы репродуктивной медицины в мире далеки от решения. Одним из приоритетных для Украины вопросов остается сокращение материнской смертности. Ее радикальное снижение в мире с 500 до 350 тыс. случаев в год стало возможным благодаря изменению взглядов на роль онкоооперативной гестоза и снижению числа абортс.

В структуре причин материнской смерти по-прежнему лидируют акушерские кровотечения. В экономически развитых странах стабильно преобладают тромбозы, эмболии и экстрагенитальные заболевания. На этом фоне «проблему внутри проблемы» представляет собой материнская смертность вследствие эктопической беременности. Среди причин такого феномена невыполнение золотого стандарта диагностики — определения в крови β-субъединицы хорионического гонадотропина и ультразвуковой верификации внематочной беременности начиная с 18-го дня задержки менструации.

Практически успехами по сокращению перинатальной смертности мы обязаны неонатологам, обеспечившим снижение ранней неонатальной смертности. Благодаря появлению сурфактанта, ультразвуковых ингаляторов, концепции «тепловой цепочки» и охранительного режима удалось снизить перинатальную смертность. Что же касается ante- и интранатальной смертности, то этот показатель уменьшается гораздо медленнее, чем ожидалось.

Не теряет актуальности проблема гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса (как послеабортного, так и послеродового). В январе 2012 г. участники Национального проекта Института здоровья США «Микробиом человека» опубликовали результаты первой попытки «переписи» микроорганизмов здорового человека. Было насчитано около 10 тыс. видов метаболически активных микроорганизмов, которые определяют устойчивость макроорганизма к влиянию патогенов.

По данным ВОЗ, 75% противомикробных препаратов в мире назначают нерационально, что наносит урон жизнедеятельности естественного человеческого микробиома. Нельзя считать завершенным лечение гинекологической патологии, если нормоценоз влагалища не восстановлен.

Несмотря на присуждение Нобелевской премии за открытие роли вируса папилломы человека в генезе рака шейки матки, проблема онкопрофилактики сохраняется. С одной стороны, активно разрабатываются методы скрининга, эффективной вакцинации, с другой — исследуются маркеры предраковых состояний, роль и место кольпоскопии и жидкостной цитологии, а также их последовательность.

Нерешенной проблемой остается аборт. Одна из ее наиболее острых граней — переход к медикаментозным методам прерывания беременности. Несомненным шагом вперед является приказ МЗ Украины от 31.12.2010 г. № 1177 «Медична допомога під час небажаної вагітності», в котором изложены методики медикаментозного аборта при помощи 1 таблетки мифепристона, что поставило его в ранг технологии прерывания беременности, конкурентоспособной по отношению к хирургическому аборту.

Ведущий кардиолог Областного медицинского центра сердечно-сосудистых заболеваний (г. Запорожье) Леся Георгиевна Пумпинец остановилась на проблеме сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузе.

— Сердечно-сосудистая патология является основной причиной заболеваемости и смерти женщин в постменопаузе, при этом течение кардиоваскулярных заболеваний более тяжелое в сравнении с таковым в мужской популяции. Так, у женщин стенокардия может возникать на фоне интактных коронарных артерий.

Продолжение на стр. 50.

Актуальные вопросы репродуктивной медицины

Продолжение. Начало на стр. 48.

На протяжении года после перенесенного инфаркта миокарда погибает 38% женщин и 25% мужчин, при этом повторный инфаркт миокарда развивается в 2 раза чаще у женщин (35 vs 18%). После перенесенного аортокоронарного шунтирования риск смерти у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Распространенность значимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии — курения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии — среди женщин в Украине достаточно высока.

Ввиду снижения уровня эстрогена в менопаузе возникают нарушения метаболизма: происходит перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, могут развиваться инсулинорезистентность, проатерогенные дислипидемии, повышение тромбогенности крови, артериального давления. Средний прирост массы тела через 3 года от начала менопаузы составляет 2,3 кг, а через 8 лет — 5,5 кг. Это связано со снижением энергозатрат на 4–5% каждые 10 лет в возрасте после 48 лет, а также с повышением уровня нейрпептида Y (усиление чувства голода), инсулина и лептина (повышение аппетита). Дефицит эстрогенов в сочетании с абдоминальным ожирением приводит к активации симпатоадреналовой системы и появлению артериальной гипертензии.

Согласно Фрамингемскому исследованию наличие 3 и более факторов риска обуславливает повышение риска сердечно-сосудистых событий у мужчин в 2,4 раза, у женщин в 5,9 раз. Следует подчеркнуть, что ранняя менопауза (до 40–45 лет), спонтанная или ятрогенная, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых событий, остеопороза, аффективных расстройств, деменции.

Мировой опыт свидетельствует, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) улучшает показатели липидного обмена (повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности, снижает уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина). Однако прогестины могут нивелировать положительные эффекты эстрогена и увеличить общий сердечно-сосудистый риск. С учетом этого следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным прогестинам, таким как дидрогестерон.

Независимо от расы, возраста и степени ожирения ЗГТ ассоциируется со снижением уровня гликемии, инсулина и индекса инсулинорезистентности. Регулярный прием гормональных средств в исследованиях приводил к достоверному снижению крупных сердечно-сосудистых событий на 44%, фатальных сердечно-сосудистых событий на 39%, инсультов на 3%. При этом положительные эффекты отмечались у менопаузальных женщин младше 60 лет, а также у участниц, у которых длительность менопаузы не превышала 10 лет. У этой категории пациенток регулярная ЗГТ позволяет достичь снижения сердечно-сосудистого риска на 37%.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова остановилась на роли щитовидной железы (ЩЖ) в регуляции репродуктивной функции у женщин.

— Заболевания ЩЖ у женщин встречаются в 4–5 раз чаще, чем у мужчин. Наиболее распространенной патологией ЩЖ является субклинический гипотиреоз, однако единой тактики по ведению таких пациентов к настоящему времени не выработано. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. опубликованы данные о том, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ), превышающий 2,5 мМЕ/л у взрослых, может служить предиктором развития гипотиреоза.

Нарушение функции ЩЖ приводит не только к дисгормональной патологии репродуктивной сферы, но и к изменению ее цитоархитектоники. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на процессы пролиферации в репродуктивных органах. В условиях гипотиреоза изменяется метаболизм эстрогенов в печени: 16 α -гидроксистерон стимулирует пролиферацию и повреждение ДНК всех эстрогензависимых тканей. Избыток этого гормона обуславливает запуск эстрогензависимой пролиферации.

Гормоны ЩЖ контролируют процессы имплантации и раннее развитие плода. Субклинический гипотиреоз ассоциируется с бесплодием, акушерскими и неонатальными осложнениями. Главной особенностью заболевания ЩЖ является их скрытое течение, что подчеркивает необходимость скрининга функции ЩЖ у беременных и женщин, планирующих беременность.

Взаимосвязь гинекологической патологии и дисфункции ЩЖ сегодня не подлежит сомнению. Субклинический

гипотиреоз (ТТГ >4,1 мМЕ/л) выявлен у 9,3% женщин без гинекологической патологии с овulatoryным менструальным циклом и у 43,9% пациенток с гиперпластическим синдромом; манифестный гипотиреоз (ТТГ >10 мМЕ/л, снижение уровня тироксина) наблюдается у 7,3% женщин с гиперпластическим синдромом. При этом у 33,3% пациенток с гиперпластическим синдромом дисфункция ЩЖ выявлена впервые (на предыдущих визитах к врачам разных профилей патологии обнаружено не было).

Коррекцию гипотиреоза ЗГТ проводят у пациенток любого возраста с уровнем ТТГ >10 мМЕ/л. При уровне ТТГ >7,0 мМЕ/л у женщин младше 70 лет возможна терапия тироксином при наличии клинических симптомов гипотиреоза. При уровне ТТГ 5–10 мМЕ/л рекомендуется повторное обследование через 3–6 мес. Стойкое повышение ТТГ, или стабильно сохраняющийся уровень ТТГ в диапазоне 5–10 мМЕ/л, или прежнее значение ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного тироксина требует терапии препаратами тироксина (начиная с минимальной дозы 12,5 мкг/сут). Целевое значение ТТГ при проведении заместительной терапии тироксином первичного гипотиреоза составляет 0,5–1,5 мМЕ/л.

Пациенткам с гинекологическими заболеваниями на фоне дисфункции ЩЖ может быть рекомендована фитоселективная терапия, которая оказывает гормонорегулирующий эффект (антиэстрогенный, прогестерон-нормализующий); противовоспалительное, противовоспалительное, антипролиферативное действие на эндометрий; способствует активизации функции ЩЖ.

Вопросам диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) посвятил доклад **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Беларусь), доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Занько.**

— Диагноз ФПН является одним из неоднозначных вопросов в практике акушера-гинеколога. С одной стороны, практические врачи нередко злоупотребляют и безосновательно его устанавливают, что влечет за собой значительные экономические потери на дополнительное обследование и лечение пациенток, которые в этом не нуждаются. 100% женщин в РФ в период беременности получают лекарственную терапию. В I триместре беременности женщина принимает в среднем 4,2 препарата. За последние 6 лет для лечения ФПН предложено огромное количество новых ЛС, треть из них — фармакодинамически конкурирующие препараты. Такая колоссальная медикаментозная нагрузка на организм беременной на фоне гипердиагностики ФПН ассоциируется с полипрагмазией и значительными экономическими потерями.

С другой стороны, недиагностированная ФПН приводит к задержке внутриутробного развития плода, что имеет крайне негативные медико-социальные последствия и влияет на здоровье нации в целом. Недавние исследования показали, что риск развития сахарного диабета в 18 раз выше у детей, родившихся с гипотрофией, по сравнению с теми, кто имел массу при рождении более 4 кг. Заболеваемость и смертность среди недоношенных младенцев ниже, нежели среди доношенных детей с гипотрофией. По нашим данным, готовность к школе среди детей, родившихся недоношенными, выше, чем у их сверстников, родившихся с гипотрофией. Опираясь на эти данные, задержку внутриутробного развития сегодня следует рассматривать не только как низкую массу тела, но как и полиорганную недостаточность.

Эффективной тактикой может быть только предупредительная. Процессы плацентации завершаются на 18-й неделе, тогда же закрывается терапевтическое окно для врача. Основным классом веществ для сохранения физиологической беременности являются препараты прогестерона (для вагинального введения). Этот путь введения имеет преимущество перед пероральным, так как прогестерон более эффективно накапливается в ткани эндометрия, а его системное влияние незначительно. Вагинальные формы прогестерона соответствуют концепции «одна беременность — один прогестерон», поскольку разрешены к применению на протяжении всего срока беременности. Смена препаратов прогестерона крайне нежелательна, потому что на выработку рецептора для альтернативной молекулы прогестерона необходимо 2 нед, в течение которых женщина и плод останутся без лекарственной защиты. Назначая препарат прогестерона в I триместре беременности, следует отдавать предпочтение тем средствам, которые разрешены



к применению во II и III триместрах, имеют оптимальный профиль безопасности и оказывают минимальное воздействие на плод.

Академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников остановился на характере влияния гиперандрогенных состояний на репродуктивную функцию женщины.

— Андрогены в женском организме представляют собой субстрат для синтеза эстрогенов (тестостерон превращается в эстрадиол, андростендион — в эстрон), выполняют функцию стимуляции либидо; оказывают анаболическое действие на кости, мышцы, суставы, волосяные фолликулы, сальные железы; стимулируют эритропоэз.

Различают истинную гиперандрогению (ГА; надпочечниковую, яичниковую) и другие формы — периферическую ГА (рецепторную, метаболическую), ятрогенную, вторичную, транспортную. Вторичные ГА сопровождаются гиперпролактинемией, акромегалией, болезнью Иценко-Кушинга, гипоталамо-гипофизарные синдромы с гонадотропной дисфункцией и др. Гиперандрогенные состояния ассоциированы с повышенным риском патологического течения беременности — нарушением имплантации и плацентации, невынашиванием, преждевременными родами, гестозами, повышенной материнской смертностью.

В последнее время появляется все больше данных о функциональном тератогенезе как последствии ГА. Функциональные нарушения являются результатом патологического программирования индивидуального развития по типу эпигеномного импринтинга, они возникают на фоне отсутствия анатомических аномалий развития, обнаруживаются в постнатальном периоде (чаще после периода полового созревания) и имеют долговременный или пожизненный характер.

Половая дифференциация мозга происходит во II триместре беременности. Дефицит андрогенов в этом периоде приводит к феминизации поведения и нейроэндокринной системы у мужского потомства. Избыток андрогенов ведет к маскулинизации поведения и нейроэндокринной системы женского потомства. Повышенный уровень андрогенов в крови матери и плода — одна из вероятных причин нарушения половой дифференциации мозга у плода женского пола. Отдаленные последствия проявляются в нарушении менструального цикла, расстройствах полового поведения, развитии СПКЯ. Среди причин, ведущих к повышению уровня андрогенов, следует выделить неадекватное назначение беременным ЛС с сопутствующей андрогенной активностью (синтетических прогестинов), усиление секреции андрогенов надпочечниками при стрессе, овариальную ГА при СПКЯ.

При назначении ЛС во время беременности необходимо обязательно соотносить пользу и риск нежелательных последствий, отдавать предпочтение препаратам с оптимальным профилем безопасности. Важно различать естественный прогестерон, вырабатываемый в организме, и синтетические аналоги. Прогестерон, получаемый из холестерина дикого мексиканского ямса или сои, — точная молекулярная копия естественного прогестерона. В отличие от синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты, которые продлевают его фармакологические эффекты, блокируют утеротоническое действие окситоцина, конкурируют с тестостероном за рецепторы, ослабляя тем самым его действие, взаимодействуют с рецепторами ГАМК.

Подготовила **Мария Маковецкая**

«Цепь расторгнута», или В чем смысл и цели необычного издания?

Размышления о фундаментальной работе И.М. Трахтенберга и А.А. Белоусова «Популярная энциклопедия. Яды»

«Правда всегда отважна». Это интеллектуальное и вместе с тем этическое кредо прогресса, запечатленное Ч. Диккенсом, становится, если вдуматься, благородной формулой уникального многостраничного труда о ядах и противоядиях, предложенного авторами на основе как своих знаний, так и изучений химических, физических и природных источников, а также литературных данных. Так возник этот удивительный по значимости фолиант энциклопедического характера на острейшие темы.

Энциклопедия содержит сведения о 25 элементах таблицы Д.И. Менделеева, в той или иной мере обладающих токсическим свойствами. В книге также поданы материалы о более чем трех десятках ядовитых по своей сущности, но нередко полезных растений; описаны риски использования потенциально ядовитого ассортимента флоры; включены данные о девяти ядовитых грибах и их ядовитых грибных токсинах. Представлена и информационная палитра в разделе «Ядовитая фауна» с картинками действия ядов пауков, клещей, рептилий, рыб, змей. В приложениях с абсолютной наглядностью приведены иллюстративные отображения ядовитых растений и представителей опасной фауны.

Нужно отметить, что знакомиться с этими страницами нелегко, особенно в разделе «Фауна». Не случайно И.М. Трахтенберг и А.А. Белоусов отмечают: энциклопедию не следует читать детям и подросткам. Авторы взяли на себя трудную во многих отношениях задачу — восполнить огромный информационный пробел в знаниях о токсических веществах. Это в своем роде мировой научно-популярный бестселлер, ждущий переиздания на различных языках. Книга заслуживает именно такого подхода.

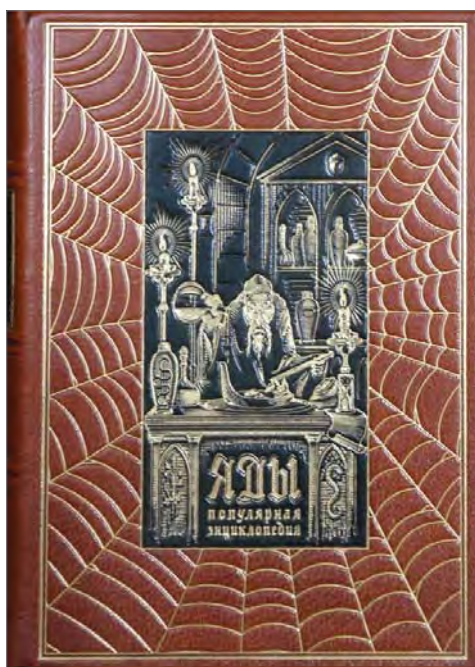
Разумеется, при ее формировании авторы отталкивались от своего научного опыта. И.М. Трахтенберг — член-корреспондент НАН Украины (по разделу «Токсикология»), академик НАМН Украины — известен как крупнейший специалист в области промышленной токсикологии, предложивший, в частности, эффективный спектр антидотных мероприятий при возможных или реальных отравлениях тяжелыми металлами. Многие положения в трудах академика И.М. Трахтенберга базируются на его многолетней преподавательской деятельности в Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца на кафедре гигиены труда и профессиональных заболеваний, а затем во главе лаборатории промышленной токсикологии в Институте медицины труда НАМН Украины. В Институте экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя — учреждении, также во многом сосредоточенном на химических токсикозах и их предотвращении, — на протяжении многих лет трудился ученый, публицист широкого профиля А.А. Белоусов. Их авторское объединение и привело к созданию книги в ее новом формате.

Во введении авторы указывают, понятие «яд» — достаточно условное. Знаменитый средневековый врач и химик Парацельс утверждал: «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным». В сущности, нет ядовитых веществ, а есть ядовитые количества.

В энциклопедии представлены классификация ядов и отравлений, клиническая симптоматика побочных процессов, что очень актуально для врачей. Очень важен раздел об антидотах: в частности, после того как было применено химическое оружие, остро встал вопрос о применении

противоядий. Вслед за британским антилюизитом академиком А.И. Черкесом в г. Киеве был предложен унитиол, остающийся классическим антидотом, и лишь затем был синтезирован сукцимер.

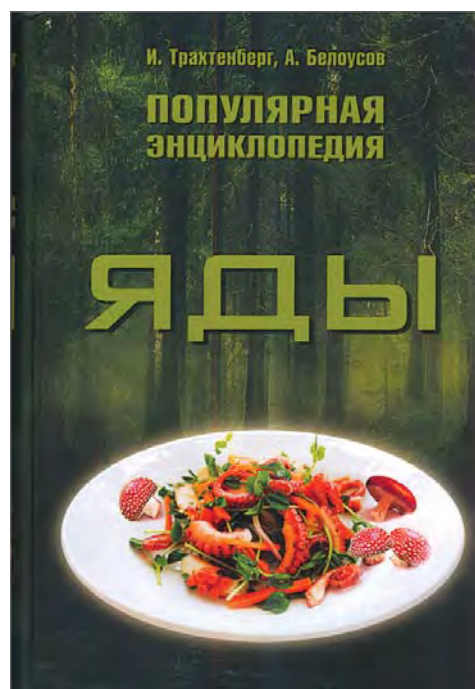
Но о чем же книга? В чем ее социальный смысл? Ее назначение, по замыслу авторов, указывается во введении: вооружить широкую аудиторию знаниями об источниках токсических веществ, с которыми они могут встретиться в самых различных обстоятельствах, помочь в предупреждении таких опасностей и дать начальные знания о мерах по оказанию первой помощи, если отравление состоялось.



К этой дефиниции нужно добавить, что в круг такой аудитории должны непременно входить и врачи, в первую очередь педиатры, терапевты, гастроэнтерологи, а также гигиенисты-токсикологи. Ибо к книге можно отнести слова из Библии (сведения из нее вообще весьма широко использованы в труде И.М. Трахтенберга и А.А. Белоусова) «Цепь расторгнута»

в контексте возможности освобождения от любой опасности, а как раз этому (в плане ядов) и учит книга-энциклопедия.

Мышь и никель, олово и полоний, ртуть и свинец, сера и серебро, уран и хлор... Рассказы об этих химических элементах как ядах научно и беллетристически насыщены, они содержат любопытнейшие сведения об их первооткрывателях, равно как и о путях дезинтоксикации. Здесь уместно подчеркнуть, что академик И.М. Трахтенберг как промышленный токсиколог имеет непосредственное отношение к воздвижению профилактических барьеров на «трассах» ртутных, а также свинцовых отравлений. В частности, в связи с новыми токсическими опасностями после взрыва на ЧАЭС и технологическими ошибками при тушении пожара, вызвавшими выброс изотопов свинца, ученым-новатором была предложена система дезинтоксикации таких отравлений пектинами — природными антидотами.



Естественно, что в книге, как уже упоминалось, есть интригующие обращения и к литературным источникам, романам А. Дюма и А. Кристи. Знаменательно, что в одном из произведений А. Кристи, как следует из данной книги, при фантастической конструкции умышленного отравления таллием как бы был предсказан синдром «черновицкой аллопеции». Цитируется и знаменитое эмоционально тревожное стихотворение А. Пушкина «Анчар»; представляется и такой, возможно, реальный сюжет: радиологический «подтекст» трагедии «Титаника» (к разделу «Ядовитая флора»).

Но еще немного о первом тематическом разделе. Так, нас вдруг погружают в историю сведения о хлоре, ставшем первым химическим оружием, а затем вошедшем в состав таких безжалостных средств, как иприт. От такой газовой атаки пострадал, например, М.М. Зощенко. К счастью, в дни Второй мировой войны химическое оружие практически не применялось, и не столько из позиции гуманизма, сколько исходя из опасности обоюдных эффектов.

«Болиголов пятнистый», «Вех ядовитый», «Дурман обыкновенный», «Клещевина обыкновенная», «Табак», «Белладонна», «Чилибуха, или Рвотный орех...» — вот наименование лишь нескольких эскизов в полотно «Ядовитая флора». Но чуть подробнее о клещевине. Она, оказывается, содержит рицин. Именно этим средством, как писал М. Ростропович, пытались отравить А. Солженицына.

Следующие разделы слишком тяжело воспринимаются, прежде всего, своими опасностями, и можно лишь восхититься терпением и мужеством авторов, все это цитировавших. В связи с этим как эпилог звучат данные о неудаче отравления цианистым калием Г. Распутина, обладавшего, по научной трактовке Л.А. Громова, врожденной атактализией, а значит, некоей защитой гемоглобина от смертельного блокирования. Но становится понятно, каким образом цианиды были, например, использованы советской агентурой для убийства Л. Ребета и С. Бандеры, причем с хитроумной технологией введения яда, когда возникала картина сердечного приступа. Упоминается в данном труде и фигура презренного токсиколога-отравителя Г.М. Майрановского — новейшего «потомка» рода Медичи, но в формации НКВД...

Автора можно, конечно же, упрекнуть: почему же лишь в 2015 г. предлагается первичная рецензия на, без преувеличения, epochальный труд издания 2011 г. Дело в том, что запоздание объясняется и излишней скромностью авторов: свой новаторский труд они никак не афишировали. Между тем своей полнотой, информационной и научной исключительностью он, думается, заслуживает престижной академической премии. Например, премии имени В.И. Вернадского — фундаментатора учений об экологии как манифеста и императива времени. Но ведь экология в философском ключе — квинтэссенция этой книги с концептуально важной ссылкой на энциклику Бенедикта XVI, обозначившего экологические преступления (а к ним можно отнести и новые химические экспансии) как один из смертных грехов.

Подготовил Юрий Виленский



Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

«Для мониторинга качества выполнения испытаний или измерений (в том числе для подтверждения технической компетентности) испытательными, поверочными, калибровочными лабораториями применяется проверка квалификации лабораторий посредством планирования, организации и проведения межлабораторных сличений». **Международный стандарт ISO 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»**

«Лаборатория должна участвовать в межлабораторных сличениях, организованных системами внешней оценки качества. Руководство лаборатории должно отслеживать результаты внешней оценки качества и участвовать в проведении корректирующих действий в случаях, когда контрольные критерии не достигнуты». **Международный стандарт ISO 15189 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»**

Внешняя оценка качества лабораторных исследований



Рис. 1. Текстовая часть отчета ВОК

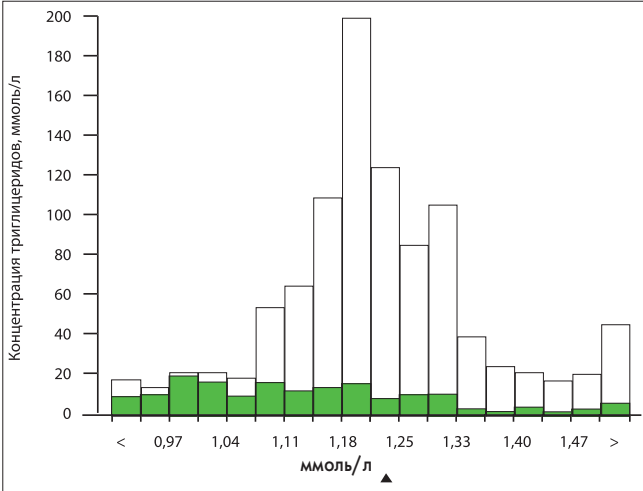


Рис. 2. График Шухарта

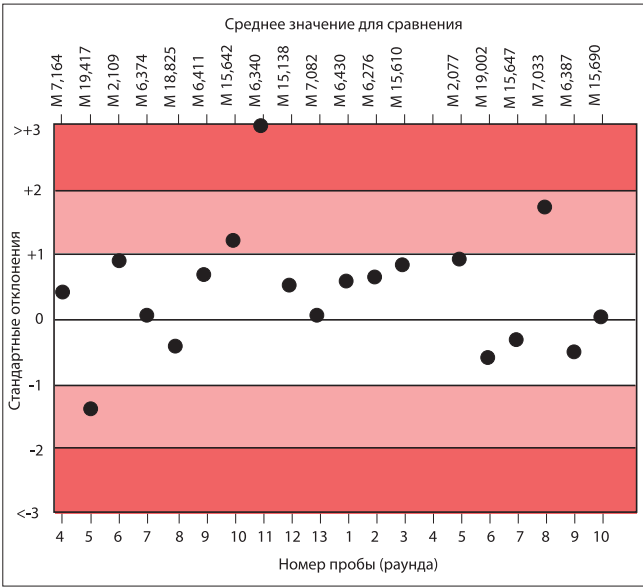


Рис. 3. Карта Леви-Дженнингса

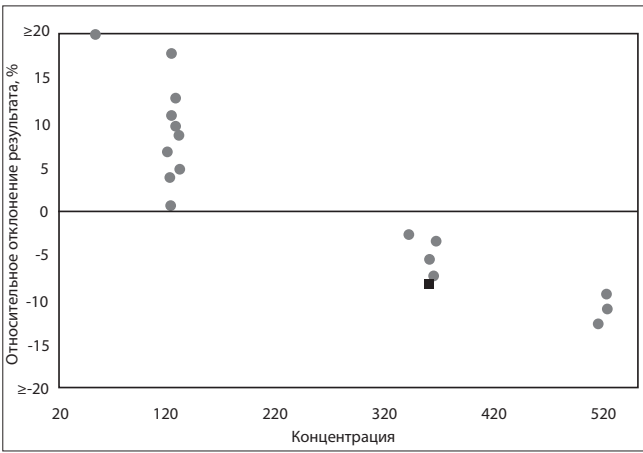


Рис. 4. Отклонение результатов определения креатинина в зависимости от его концентрации

Межлабораторные сличения результатов (МСР), осуществляемые организаторами государственной или международной системы внешней оценки качества (ВОК), — главный инструмент оценки компетентности лаборатории. Основными преимуществами ВОК являются объективность и охват всего аналитического процесса испытаний от получения и подготовки образца до правильного оформления протокола исследования и авторизованного отчета. В отличие от внутрилабораторного контроля качества, оценивающего главным образом стабильность методик (близость к нулю случайной погрешности) путем расчета параметров воспроизводимости, МСР позволяет лаборатории оценивать правильность получаемых результатов (близость к нулю общей погрешности) на всем диапазоне концентраций. Участие в системе ВОК является обязательным условием государственной аттестации лаборатории во многих странах мира, а также аккредитации по международному стандарту ISO 15189. В большинстве стран ВОК носит информационно-обучающий характер без карательных функций, но в некоторых государствах (например, в Германии и США) лаборатория, не соответствующая контрольным критериям ВОК, может лишиться лицензии. На данный момент в мире представлено достаточно большое количество международных систем ВОК (RIQAS, Bio-Rad EQAS, Labquality, RCPA, CAP, Digital PT, NEQAS, PREVECAL и др.), некоторые из них имеют представительства на территории Украины. Любая из этих систем представляет собой совокупность двух основных составляющих: материальной (контрольные образцы) и интеллектуальной (программное обеспечение с возможностью расчета необходимых статистических критериев работы лаборатории и предоставления отчета в текстовом и графическом виде).

Упрощенно схема участия в МСР выглядит следующим образом. Зарегистрировавшись, лаборатория получает контрольные образцы с неизвестным содержанием аналита и вводит их в работу аналогично пробам пациентов. В идеале непосредственный исполнитель не должен знать, что он работает с контрольным материалом, чтобы исследование проводилось в обычном порядке без создания дополнительных условий с целью улучшения результата. После проведения анализа по принятой в лаборатории процедуре результат исследования отсылается в координационный центр ВОК. Организатор ВОК проводит статистическую обработку данных измерений одного и того же контрольного материала, полученных от всех участников действующего раунда, и формирует индивидуальный для каждой лаборатории отчет, содержащий информацию о достоверности результата измерения. Этот отчет не только фиксирует уровень качества работы лаборатории, но и является ценным источником информации, позволяющей в большинстве случаев выявить причины отклонений результатов. Объективность и информативность получаемых в отчете статистических данных напрямую зависят от количества участников программы ВОК (репрезентативный уровень) и выбора оценочных математических критериев (научно-методический уровень). По окончании очередного цикла МСР лаборатория получает сертификат участия в программе внешней оценки качества. Особое внимание следует обратить на то, что само по себе участие лаборатории в программе ВОК не подразумевает высокий уровень качества ее исследований, а лишь констатирует тот факт, что руководство лаборатории заинтересовано в налаживании и управлении

Таблица. Зависимость результата измерения активности щелочной фосфатазы от используемого метода				
Методы	n	Среднее значение	Коэффициент вариации	Неопределенность среднего значения
Рош с AMP-буфером	513	262,875	5,2	0,75
Другие AMP, стандартизованные по IFCC	405	371,473	10,9	2,52
Диэтаноламиновый буфер, ДЭА	168	522,927	8,3	4,21
Система микрослайдов Ortho Vitros	117	247,498	6,0	1,72
AMP, нестандартизованные	116	359,629	5,6	2,34
Автоматизированная система Dade Dimension, AMP-буфер	98	252,775	21,4	6,82
Трис-карбонатный буфер, единицы Кинг-Армстронга	89	414,793	18,9	10,40
Другие AMP-наборы	74	369,566	5,3	2,82
AMP, оптимизированный по NVKC/SFBC	6	328,583	4,1	6,86
Автоматизированные системы Vitros DT60/DT60 II/DTSC II	4	234,500	19,1	27,99
AMP, с подавлением интерференции	4	351,250	14,6	32,08
Трис-карбонатный буфер	4	618,765	56,0	216,68

качеством работы и предпринимает для этого определенные усилия. Исследования неизвестного образца и передачи результата в координационный центр ВОК безусловно недостаточно для обеспечения качества. Основные действия должны быть направлены на работу со статистическими отчетами, выявление причин несоответствий и проведение корректирующих мероприятий.

Описания некоторых разделов статистического отчета и примеры использования полученной информации не только специалистами лаборатории, но и клиническими врачами будут приведены ниже.

В текстовой части отчета (рис. 1) обычно дается представление о количестве участников в группе аналита (в нашем примере — мочевой кислоты), группе метода определения (ферментативный метод) и инструментальной группе (Autohumalyser 900). Рассчитывается среднее значение показателя в группах (Mean), коэффициент вариации (CV%), стандартное отклонение (SDPA) и неопределенность среднего значения (U_m), в последнем столбце (Ехс.) указано количество результатов, исключенных из расчета по причине слишком больших отклонений. Помимо основных статистических параметров организаторы ВОК предоставляют разнообразную дополнительную информацию, которая облегчает восприятие математических критериев и способствует продуктивной работе с отчетом. В данном примере это SDI — индекс стандартного отклонения, %DEV — отклонение от среднего значения в процентах, TS — итоговый показатель и др. Итоговый показатель, являющийся результатом математической обработки сводных данных, и дает в конечном итоге оценку достоверности полученного лабораторией результата. Критерии приемлемости, используемые в расчетах, могут быть определены на основе данных о биологической вариации и/или в соответствии с нормативами страны-представителя программы ВОК. Некоторые организаторы ВОК формируют критерии приемлемости на основе обработки данных 20% лучших лабораторий, показавших наиболее близкие результаты.

Полезную информацию можно получить из сводной таблицы средних результатов по методу измерения (табл.). Как видно из таблицы, разброс результатов для щелочной фосфатазы в одном и том же контрольном образце составляет от 252 до 619 МЕ/л в зависимости от способа определения ее активности. Такая же ситуация характерна для остальных ферментов и ряда других аналитов, что часто делает невозможным клиническое сопоставление данных, полученных в разных лабораториях.

Сравнивая коэффициенты вариации, полученные внутри групп с различными методами, данные по неопределенности среднего значения, а также количество участников в каждой из групп, можно подобрать для лаборатории наиболее воспроизводимый (точность результата) и наиболее распространенный (конкурентноспособность результата) метод измерения.

На рисунке 2 представлен график Шухарта для триглицеридов, стрелкой указано расположение результата лаборатории-участника. Такой график дает наглядное представление о распределении результатов измерения всех лабораторий (белые столбики), лабораторий, использующих тот же метод определения (зеленые столбики), и месте собственного результата среди других.

Карта Леви-Дженнингса позволяет визуальное оценить разброс результатов лаборатории на протяжении всего цикла участия (рис. 3). Ее изучение дает возможность обнаружить смещение или тренд методики и найти их причины (нарушение калибровки, смену аппаратуры, реагентов, оператора), выявить влияние других патологических результатов на смещение параметра, сопоставляя карты по тестам. Например, патологически высокое содержание общего белка может влиять на определение некоторыми методами уровня железа, кальция и магния в сыворотке крови, а низкие концентрации альбумина — на измерение уровня билирубина.

Полезную информацию об истинной линейности методики можно получить из карты распределения результатов в зависимости от концентрации аналита (рис. 4). На примере карты для креатинина можно сделать вывод об отсутствии линейности метода определения креатинина на заявленном производителем реагентов и оборудования интервале (от 0 до 1150 мкмоль/л). В области нормальных значений результаты завышены на 10-20%, а в патологическом диапазоне они занижены на 10-15%. Достоверная оценка клинико-лабораторных изменений в такой ситуации крайне затруднена, если не невозможна.

Таким образом, участие лаборатории в системе ВОК является дополнительным к внутрилабораторному контролю, но необходимым и не менее важным инструментом управления качеством лабораторных исследований. Несколько лет назад в Украине начала работу Государственная программа межлабораторных сличений результатов. Всесторонняя поддержка и развитие этой программы, охват максимального количества лабораторий позволят поднять украинскую лабораторную медицину на качественно новый уровень.

Подготовила **Александра Яковец**



ТОРВАКАРД

аторвастатин

Виграй час –
збережи життя!



- Максимальний ефект спостерігається через 4 тижні¹
- Дозозалежно знижує загальний холестерин на 30–46% та ХС-ЛПНЩ на 41–61%¹
- Обумовлює зниження ризику серцево-судинних подій та серцево-судинної смерті¹

ТОРВАКАРД 10, ТОРВАКАРД 20, ТОРВАКАРД 40 Таблетки, вкриті оболонкою. 1 таблетка містить 10, 20, 40 мг аторвастатину.

Показання. Гіперхолестеринемія. Вторинна профілактика серцево-судинних подій у пацієнтів, які мають високий ризик виникнення першої серцево-судинної події на тлі корекції інших факторів ризику. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Стартова та підтримуюча доза залежить від вихідного рівня ХС-ЛПНЩ, завдань терапії і її ефективності. **Побічні реакції.** Спостерігаються шлунково-кишкові розлади: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, біль у животі. Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія, артралгія, міопатія, спазми, тендопатія, іноді ускладнена розривом сухожилля. Алергічні реакції та інші. **Упаковка:** по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці. Торвакард зареєстрований під торговими найменуваннями Торвакард 10, Торвакард 20, Торвакард 40

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Торвакард Р. П. МОЗ України № UA/3849/01/01; № UA/3849/01/02; № UA/3849/01/03. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014 р.

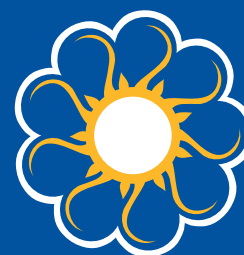
1. Інструкція для медичного застосування препарату Торвакард.

* ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
UA.АТО.14.12.02

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»
01033, м.Київ, вул.Жилианська, 48-50А,
Тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

ZENTIVA
У СКЛАДІ САНОФІ

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

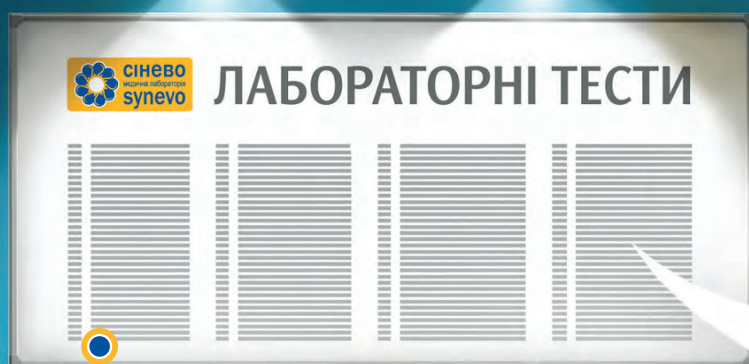


Міжнародний
контроль якості



Автоматизований
лабораторний процес

Найкраще світове
обладнання



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1622 **Пакет № 174**

«Первинний скринінг на гепатити В і С»

(Вірус гепатиту В (HBV), HBsAg (австралійський антиген),
Вірус гепатиту В (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні,
Вірус гепатиту С (HCV), антитіла IgM, Вірус гепатиту С (HCV),
антигени cor, NS3, NS4, NS5 антитіла IgG)

1640 **Пакет № 181**

«Ендокринне здоров'я»

Глікований гемоглобін (HbA1c),
Тиреотропний гормон (ТТГ),
Паратгормон (ПТГ)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

АКТОВЕГІН



Потужний
універсальний
антигіпоксанти
для профілактики
і лікування
ішемічного
ураження
органів і тканин

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Висока ефективність та безпека, доведена багаторічною клінічною практикою¹
- Прогнозований ефект у складі комплексної терапії
- Широкий вибір лікарських форм

Препарат 2006, 2010, 2011, 2012 та 2014 року
у Національному рейтингу «ПАНАЦЕЯ»



1. Buchmayer F. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades, Wien Med Wochenschr (2011) 161/3-4: 80-88.

Діюча речовина. Депротейнізований гемодериват із крові телят. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС A16A X10. **Показання.** Метаболічні та циркуляторні порушення центральної нервової системи: ішемічний інсульт, залишкові явища геморагічного інсульту, черепно-мозкові травми, енцефалопатії різного генезу. Діабетична периферична полінейропатія. Порушення периферичного артеріального або венозного кровообігу, ангіопатії, у тому числі діабетичного генезу. Опіки 1-3 ступеня (хімічні, термічні, сонячні, променеві). Загоєння ран (виразки різної етіології, трофічні порушення — пролежні (Dekubitus)), порушення процесів загоєння ран. Радіаційні uszkodження шкіри, слизових оболонок, радіаційна нейропатія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Фармакологічні властивості.** На молекулярному рівні Актовегін сприяє прискоренню процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів із цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, поліпшується психічне самопочуття. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Виробник:** ТОВ "Кусум Фарм", Україна (пакування з форми in bulk фірми-виробника "Такеда Австрія ГмбХ", Австрія). **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**